

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication : 2 743 561  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 96 00370

(51) Int Cl<sup>8</sup> : C 07 J 41/00, C 07 J 1/00, A 61 K 31/56

BEST AVAILABLE COPY

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 15.01.96.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 18.07.97 Bulletin 97/29.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRES FOURNIER SCA  
— FR.

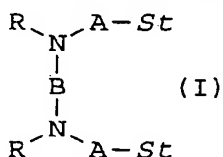
(72) Inventeur(s) : SAMRETH SOTH, BOUBIA BENAÏSSA  
et GUFFROY CHRISTIAN.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : CABINET FEDIT LORIOT.

(54) DERIVES DE STEROIDES, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION EN THERAPEUTIQUE.

(57) L'invention concerne les composés répondant à la for-  
mule:



dans laquelle:

St représente un reste stéroïde lié par sa position 3 au  
groupe A, ledit stéroïde étant choisi parmi les groupes (3  
β,25R)-spirost-5-èn-3-yle, (3 β,5 α,25R)-spirostan-3-yle, (3  
β,5 β,25S)-spirostan-3-yle, (3 β,5 α,25R)-spirostan-12-one-  
3-yle, (3 β,5 α)-stigmastan-3-yle, (3 β,22E)-stigmasta-5,22-  
dièn-3-yle, (3 β,22 α,25R)-spirosol-5-èn-3-yle, (3 β)-  
cholest-5-èn-3-yle, ou (3 β,5 α)-cholestan-3-yle,

A représente une simple liaison, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O- où n est 2 ou  
3 ou -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-

B représente une chaîne alkylène linéaire saturée en C<sub>2</sub>-  
C<sub>10</sub>, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes  
hydroxy, et éventuellement interrompue par une double  
liaison, une triple liaison, un ou plusieurs atomes d'azote  
(chacun étant éventuellement substitué par un groupe al-  
kyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un ou plusieurs atomes d'oxygène, ou un

groupe ortho-, méta- ou paraphénylène,

R représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, éventuellement  
substitué par un groupe COOH, COOCH<sub>3</sub> ou COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, B  
et R considérés ensemble pouvant former avec les atomes  
d'azotes auxquels ils sont liés un cycle pipérazine ou  
d'aza-crown-éther, et

leurs sels d'addition et leurs sels internes.

L'invention concerne également le procédé de prépara-  
tion desdits composés et leur utilisation en thérapeutique  
en tant qu'agents IAIC.

FR 2 743 561 - A1



## Dérivés de stéroïdes, procédé de préparation et utilisation en thérapeutique.

5

### Domaine technique

La présente invention concerne en tant que produits industriels nouveaux les composés de formule I ci-après qui sont des dérivés de stéroïdes, en particulier des dérivés de diosgénine, de tigogénine et de cholestérol. Elle concerne également leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique, notamment en tant qu'agents inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol (i.e. agents IAIC).

### Art antérieur

On connaît des substances qui diminuent les taux de cholestérol par inhibition de l'absorption intestinale du cholestérol : un antibiotique, la néomycine et une résine qui séquestre les acides biliaire, la cholestyramine (commercialisée en France sous le nom de Questran® depuis de nombreuses années). Ce type de substances présente cependant les inconvénients de nécessiter des posologies très élevées (plusieurs grammes par jour pour la cholestyramine) et sont fréquemment la cause d'effets secondaires tels que constipation, ballonnement, flatulence ou diarrhée [voir par exemple : la Revue du Médecin, n° 25 (18 juin 1979) p.1369-1371 ou Acta. Med.Scand., Vol 194 p.165-167 (1973)]. Ces produits ont une structure chimique totalement différente des composés de la présente invention.

On connaît du brevet US-A-3038897 des dérivés du cholestérol, stigmastérol et sitostérol utiles comme agents anti-inflammatoires. Certains de ces dérivés diminuent le taux de cholestérol dans le sang. Ces dérivés diffèrent des produits selon l'invention par la structure de la chaîne aminée. De plus ledit brevet US-A-3038897 ne donne aucun résultat biologique concernant leur éventuelle activité hypocholestérolémiant et en particulier ne divulgue ni ne suggère que ces dérivés pourraient avoir une action au niveau de l'absorption intestinale du cholestérol.

On connaît également du brevet US-A-3206457 des dérivés du 5-androstèn-3-ol et du 5-pregnèn-3-ol qui sont préconisés comme agents anticholestérol. Ces dérivés diffèrent des produits selon l'invention par la nature du reste stéroïdique. De plus US-A-3206457 ne donne aucun  
5 résultat biologique concernant leur activité hypocholestérolémiant et ne divulgue ni ne suggère que ces produits pourraient avoir une action sur l'absorption intestinale du cholestérol.

On connaît encore du brevet EP-B-159431 le cellobioside de tigogénine préconisé en tant qu'inhibiteur d'absorption du cholestérol. On  
10 connaît enfin de WO-A-94/00480, des dérivés de l'hécogénine ou de la 11-céto-tigogénine, qui ont une structure apparentée à celle décrite dans EP-B-159431 et qui comportent également un groupe cellobioside. Ces composés diffèrent des produits selon l'invention par le fait qu'ils présentent un reste cellobioside et un seul groupe stéroïde.

15 D'une manière générale, les produits hypocholestérolémiants de l'art antérieur précité peuvent provoquer des effets secondaires néfastes ou non désirés.

#### **But de l'invention**

Il existe un besoin en ce qui concerne la fourniture au corps  
20 médical et aux patients de produits hypocholestérolémiants qui agissent dans l'organisme en tant que substances I/AIC et qui soient dépourvues des effets secondaires sus-visés.

Pour satisfaire ce besoin, on se propose de fournir selon l'invention, une nouvelle solution technique pour traiter les hypercholestérolémies en  
25 diminuant l'absorption intestinale du cholestérol. Cette nouvelle solution technique met en oeuvre des composés nouveaux, de structure différente des produits de l'art antérieur.

Selon cette nouvelle solution, il s'est avéré que les composés de formule I ci-après et leurs sels offrent l'avantage de ne pas provoquer les  
30 effets secondaires fréquemment rencontrés lors de l'utilisation des composés de l'art antérieur.

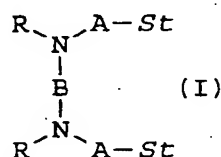
Selon un autre aspect de l'invention, on se propose de fournir un procédé de préparation de ces nouveaux composés. Selon encore un autre aspect de l'invention, on se propose de fournir une composition  
35 thérapeutique, utile pour les traitements des hypercholestérolémies par

inhibition de l'absorption intestinale du cholestérol et qui contient au moins l'un des composés de formule I ou de ses sels en tant que principe actif.

### Objet de l'invention

Selon un premier aspect de l'invention l'on préconise des composés, qui sont caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi l'ensemble constitué par :

(i) les composés de formule :



10 dans laquelle :

St représente un reste stéroïde :

- (3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yle,
- (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,25R)-spirostan-3-yle,
- (3 $\beta$ ,5 $\beta$ ,25S)-spirostan-3-yle,
- 15 (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,25R)-spirostan-12-one-3-yle,
- (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-stigmastan-3-yle,
- (3 $\beta$ ,22E)-stigmasta-5,22-dièn-3-yle,
- (3 $\beta$ ,22 $\alpha$ ,25R)-spirosol-5-èn-3-yle,
- (3 $\beta$ )-cholest-5-èn-3-yle, ou
- 20 (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-cholestan-3-yle,

qui est lié par sa position (3 $\beta$ ) au groupe A,

A représente une simple liaison, une chaîne  $-(CH_2)_n-O-$  où n est un nombre entier ayant pour valeur 2 ou 3, ou une chaîne  $-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-$

25 B représente une chaîne alkylène linéaire saturée en  $C_2-C_{10}$ , éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes hydroxy, et éventuellement interrompue par une liaison double, une liaison triple, un ou plusieurs atomes d'azote (éventuellement substitué par un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ ), un ou  
30 plusieurs atomes d'oxygène, ou un groupe ortho, méta ou paraphénylène,

R représente un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ , éventuellement substitué par un groupe  $COOH$ , un groupe  $COOCH_3$  ou un groupe  $COOC_2H_5$ , ou, B et R considérés ensemble et avec les atomes d'azotes auxquels ils sont liés peuvent former un cycle

5 pipérazine ou de type diaza-crown éther ; et,

(ii) leurs sels (sels d'addition et sels internes).

Selon un autre aspect de l'invention, l'on préconise un procédé pour la synthèse desdits composés de formule I et de leurs sels. Les modalités de ce procédé ont été données ci-après.

10 Selon un autre aspect de l'invention, l'on préconise une composition thérapeutique qui comprend, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un ingrédient actif hypocholestérolémiant choisi parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels non-toxiques. Bien entendu dans une telle

15 composition ledit ingrédient actif intervient selon une quantité pharmaceutiquement efficace.

On propose également une composition thérapeutique associant au moins un composé selon l'invention avec un inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol, comme par exemple des composés de la

20 famille des statines, pour obtenir des compositions thérapeutiques utiles dans le traitement des hypercholestérolémies. La combinaison d'un composé selon l'invention avec un inhibiteur de biosynthèse du cholestérol permet de diminuer de façon conséquente la dose active de ce dernier.

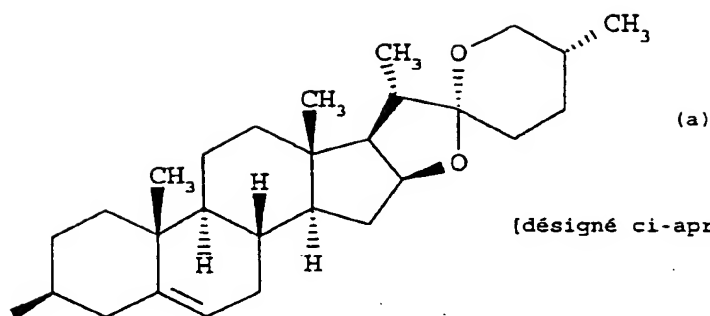
25 Selon un autre aspect de l'invention, l'on préconise une utilisation d'un composé de formule I ou de l'un de ses sels non toxiques, en tant qu'agent LAIC, pour la préparation d'un médicament destiné à un usage thérapeutique vis-à-vis des hypercholestérolémies.

#### Description détaillée de l'invention

30 Par « sels » d'un composé de formule I, on entend ici les sels d'addition d'acide, les sels d'ammonium et les sels internes de tout composé de formule I.

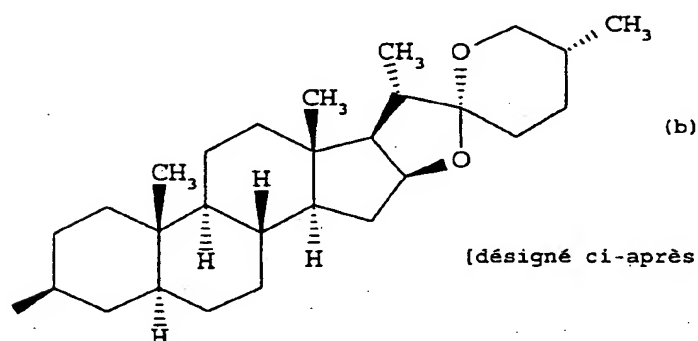
Selon l'invention, les groupes de type stéroïde représentés par St sont :

35 - le (3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yle (a), correspondant à la diosgénine :



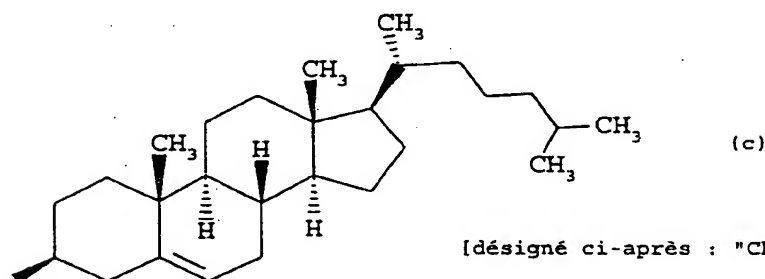
[désigné ci-après : "Dios"]

- le (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,25R)-spirostan-3-yle (b), correspondant à la tigogénine :



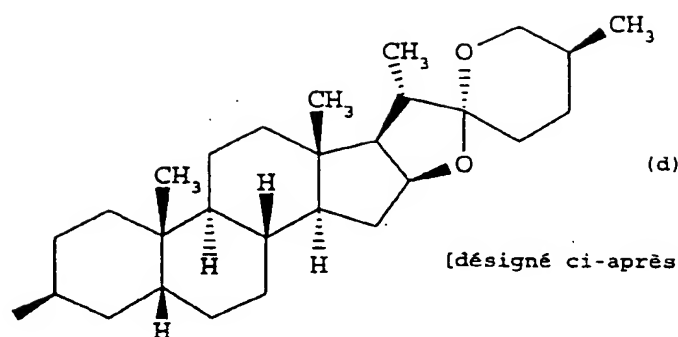
[désigné ci-après : "Tigo"]

- le (3 $\beta$ )-cholest-5-èn-3-yle (c), correspondant au cholestérol :



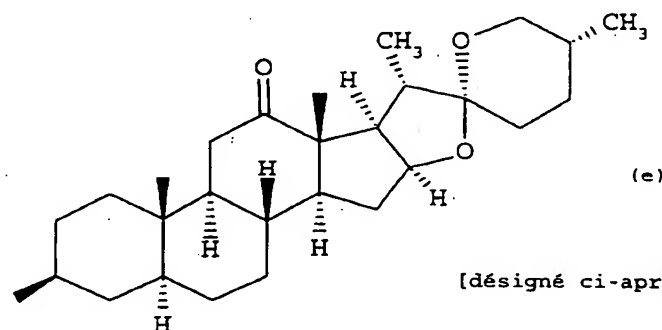
[désigné ci-après : "Chol"]

10 - le (3 $\beta$ ,5 $\beta$ ,25S)-spirostan-3-yle (d) correspondant à la sarsasapogénine :



[désigné ci-après : "Sarsa"]

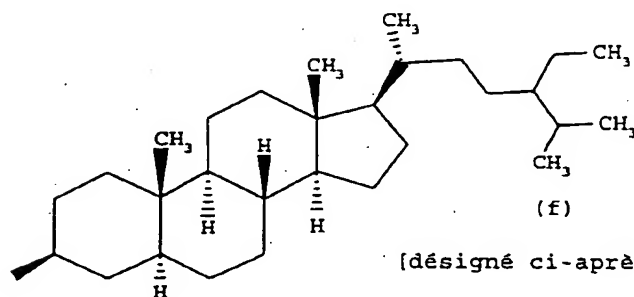
- le (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,25R)-spirostan-12-one-3-yle (e), correspondant à l'hécogénine :



[désigné ci-après : "Héco"]

5

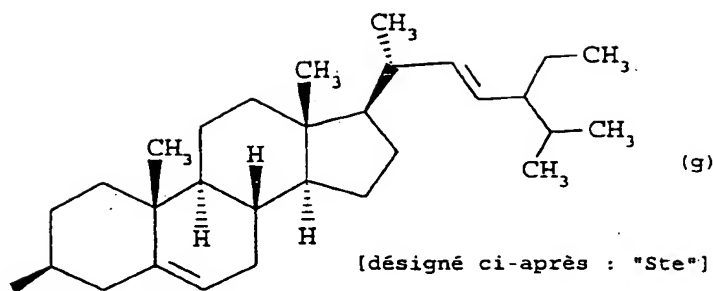
- le (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-stigmastan-3-yle (f), correspondant au stigmastanol :



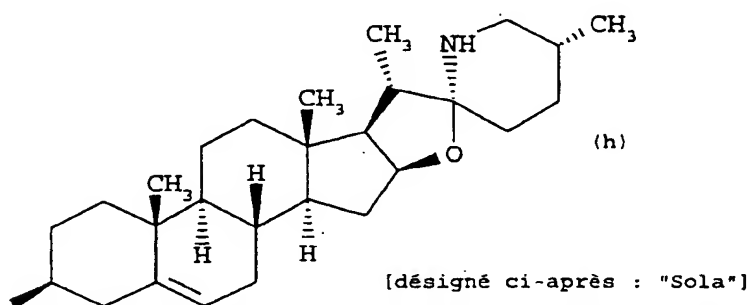
[désigné ci-après : "Sta"]

- le (3 $\beta$ ,22E)-stigmasta-5,22-dièn-3-yle (g), correspondant au stigmastérol :

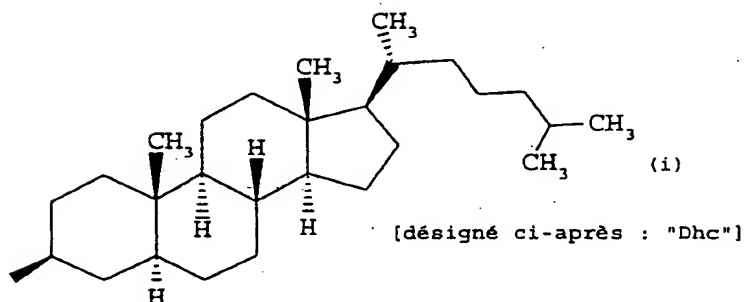
10



- le (3 $\beta$ ,22 $\alpha$ ,25R)-spirosol-5-èn-3-yle (h), correspondant à la solasodine :



- le (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-cholestan-3-yle (i), correspondant au dihydrocholestérol :

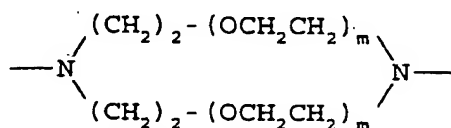


Parmi ces groupes dits stéroïdes, on préfère le groupe (3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yle, qui dérive de la diosgénine, et le groupe (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-stigmastan-3-yle, qui dérive du stigmastanol.

Par chaîne alkylène linéaire saturée en C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, on entend un reste hydrocarboné linéaire comportant de 2 à 10 atomes de carbone. Dans le cas où la chaîne alkylène est interrompue par un ou plusieurs atomes d'azote, chaque dit atome d'azote peut être porteur d'un atome d'hydrogène ou d'un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.



Par cycle -N(R)-B-N(R)- de type di-aza-crown éther, on entend un cycle apparenté aux éthers couronnes connus pour complexer et ainsi rendre solubles des ions de métaux alcalins dans des solvants non polaires, ce cycle comportant deux atomes d'azote et ayant pour structure :



où m est 1 ou 2.

En d'autres termes B représente un reste hydrocarboné comprenant de 2 à 10 atomes de carbone caténares et susceptible de comporter un ou plusieurs hétéroatomes O et/ou N caténares, chaque atome d'azote caténaire pouvant être lié à H ou à un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un ou plusieurs atomes caténares de B pouvant être inclus dans un cycle [par exemple B peut représenter un reste -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-, et -N(R)-B-N(R)- peut représenter un cycle pipérazinyle ou di-aza-crown éther comme indiqué ci-dessus].

Par sels d'addition on entend les sels d'addition d'acides et les sels d'ammonium. Les sels d'addition d'acides sont obtenus par réaction d'un acide minéral ou d'un acide organique avec un composé de formule I sous forme de base. Les acides minéraux préférés pour la salification sont les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique et phosphorique. Les acides organiques préférés pour la salification sont les acides fumarique, maléique, méthanesulfonique, oxalique et citrique.

Par sels d'ammonium, on entend ici les sels d'ammonium obtenus par réaction d'un halogénure d'alkyle, d'un sulfate d'alkyle ou d'un 4-méthylbenzènesulfonate d'alkyle avec un composé de formule I sous forme de base. Les halogénures d'alkyle préférés sont les iodures ou chlorures de méthyle, d'éthyle, de propyle ou d'isopropyle.

Les sels préférés selon l'invention sont les sels d'ammonium quaternaire obtenus par réaction d'un composé de formule I sous forme de base avec un halogénure d'alkyle.

Les sels internes sont ceux dans lesquels une fonction acide de la molécule salifie une fonction amine quaternisée de cette même molécule.

Selon l'invention on préconise une composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé choisi parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition non toxiques.

Les composés de formule I peuvent être préparés selon des méthodes connues en soi par application de mécanismes réactionnels classiques.

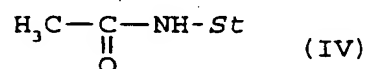
Selon l'invention, on préconise de préparer les composés de formule I selon un procédé mettant en oeuvre l'une des variantes suivantes :

la variante A, qui comporte les étapes selon lesquelles :

(1) on fait réagir un stéroïde de formule :

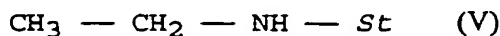


choisi parmi la diosgénine, le stigmastérol, et le cholestérol, *St* représentant un groupe (3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yle [i.e. Dios], (3 $\beta$ , 22E)-stigmasta-5,22-dièn-3-yle [i.e. Ste] ou (3 $\beta$ )-cholest-5-èn-3-yle [i.e. Chol], avec de l'acétonitrile en excès, en présence d'un acide de Lewis (comme par exemple le chlorure d'aluminium), en milieu anhydre, à une température voisine de la température de reflux du milieu réactionnel, pendant environ 1 à 10 heures, pour obtenir, après hydrolyse, un composé de formule :



dans laquelle *St* conserve la même signification que ci-dessus ;

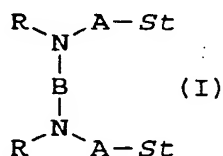
(2) on réduit le composé de formule IV, ainsi obtenu, par réaction avec LiAlH<sub>4</sub>, dans un solvant organique anhydre (comme par exemple le tétrahydrofuranne), à la température de reflux du milieu réactionnel et pendant environ 5 à 60 heures, à raison de environ 4 moles d'hydrure pour une mole du composé IV, pour obtenir après hydrolyse un composé de formule :



dans laquelle *St* conserve la même signification que ci-dessus ;

(3) on fait réagir le composé de formule V, ainsi obtenu, avec un halogénure de glycidyle, (comme par exemple le 1-bromo-2,3-époxy-

propane), en présence d'une base (comme par exemple du carbonate de potassium), en présence d'une quantité catalytique d'iodure de sodium, dans un solvant organique cétonique (comme par exemple de la pentanone ou de la méthylisobutylcétone), à une température d'environ 90 à 150° C, en travaillant de préférence dans un réacteur autoclave, pendant environ 20 à 80 heures, à raison de environ 2 moles du composé V pour une mole d'halogénure de glycidyle, pour obtenir un composé de formule I :



10 dans laquelle :

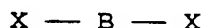
St conserve la même signification que ci-dessus,

A représente une simple liaison,

B représente la chaîne  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ , et

R représente un groupe éthyle ; ou,

15 (3') en remplacement de l'étape (3), on fait réagir le composé de formule V, obtenu au stade (2) ci-dessus, avec un composé de formule :



dans laquelle :

20 X représente un atome d'halogène (de préférence le chlore, le brome ou l'iode), ou un groupe alkyl- ou aryl-sulfonyloxy (de préférence le groupe 4-méthylbenzènesulfonyloxy),

B représente une chaîne alkylène en  $\text{C}_2-\text{C}_{10}$ , éventuellement interrompue par une triple liaison, un ou plusieurs atomes

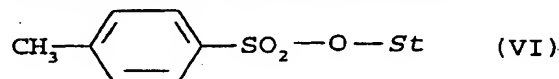
25 d'oxygène ou un groupe para-, méta- ou ortho-phénylène,

en présence d'une base (comme par exemple du carbonate de potassium), dans un solvant organique (comme par exemple la pentanone ou la méthylisobutylcétone), à la température de reflux du milieu réactionnel (de préférence 100 à 140° C), en travaillant si nécessaire dans un réacteur autoclave lorsque les réactifs X-B-X ont un point d'ébullition inférieur ou peu supérieur à celui du milieu réactionnel, pendant environ 20 à 80 heures, à raison de deux moles du composé V pour environ 1 mole du

composé X-B-X, pour obtenir un composé de formule I dans laquelle B et St conservent la même signification que ci-dessus, A représente une liaison simple, et R représente le groupe  $C_2H_5$  ;

la variante B, qui comporte les étapes selon lesquelles :

- 5 (1) on fait réagir le tosylate d'un stérol de formule :

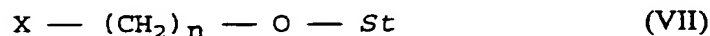


dans laquelle St représente un groupe spirost-5-èn-3-yle, stigmasta-5,22-dièn-3-yle, spirolsol-5-èn-3-yle, ou cholest-5-èn-3-yle, avec un alcool halogéné de formule :



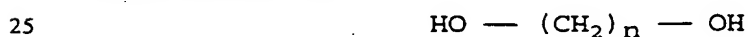
dans laquelle n est un nombre entier ayant pour valeur 2 ou 3, et X représente un atome d'halogène (notamment un atome de chlore, un atome de brome ou un atome d'iode),

- 15 en présence d'acide 4-méthylbenzènesulfonique, à une température comprise entre 0° C et la température de reflux du milieu réactionnel (de préférence de 20° C à 80° C), pendant environ 0,5 heure à 4 jours (de préférence pendant environ 70 heures), pour obtenir un composé de formule :



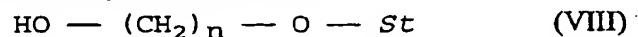
- 20 dans laquelle n, St et X conservent la même signification que ci-dessus ; ou,

(1') en remplacement de l'étape (1) ci-dessus, on fait réagir un tosylate de stérol de de formule VI défini comme indiqué ci-dessus, avec un excès de dialcool de formule



dans laquelle n est un nombre entier ayant pour valeur 2 ou 3,

- 30 en présence d'acide 4-méthylbenzènesulfonique, éventuellement en présence d'un solvant halogéné (comme par exemple du 1,2-dichloroéthane), à une température comprise entre 0° C et la température de reflux du milieu réactionnel, (de préférence de 20 à 80° C), pendant environ 5 heures à 4 jours, (de préférence pendant environ 70 heures), pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle St et n conservent la même signification que

ci-dessus,

puis on fait réagir l'alcool de formule VIII ci-dessus avec du chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle, dans un solvant halogéné (comme par exemple du dichlorométhane), en présence d'une base (en particulier une amine tertiaire, comme par exemple de la pyridine), à une température comprise entre 10 et 60° C (de préférence environ 25° C), pendant environ 2 à 60 heures, pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle n et St conservent la même signification que ci-dessus et X représente un groupe 4-méthylbenzènesulfonyloxy ;  
(2) on fait réagir un composé de formule VII, obtenu selon l'une ou l'autre des étapes (1) et (1') ci-dessus, avec une diamine de formule :



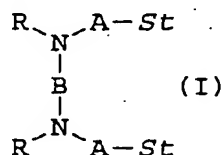
dans laquelle :

B représente une chaîne alkylène linéaire en C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène, un ou plusieurs atomes d'azote chacun substitué par un groupe alkyle, ou un groupe para-, méta- ou ortho-phénylène,

R représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

le composé IX pouvant représenter la pipérazine ou un diazacrown éther,

à raison de 2 moles de composé VII pour environ 1 mole de composé IX, en présence d'une base (comme par exemple du carbonate de potassium), dans un solvant cétonique (comme par exemple la pentanone ou la méthylisobutylcétone), à une température voisine de la température de reflux du milieu réactionnel et pendant environ 5 heures à 10 jours, pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle

St représente un groupe spirost-5-èn-3-yle, stigmasta-5,22-dièn-3-yle, spirosol-5-èn-3-yle ou cholest-5-èn-3-yle,

A représente une chaîne  $(CH_2)_n-O$  dans laquelle n est un nombre entier ayant pour valeur 2 ou 3,

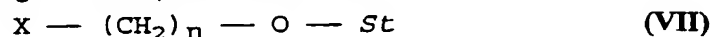
B représente (i) une chaîne alkylène en  $C_2-C_{10}$ , éventuellement interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène, par un ou plusieurs atomes d'azote substitué par un groupe alkyle, ou (ii) un groupe para-, méta- ou ortho-phénylène,

R représente un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ , ou

B et R, considérés ensemble, pouvant former, avec les atomes d'azote auxquels ils sont liés, un cycle pipérazine ou un cycle diazacrown éther. ;

la variante C qui comporte les étapes selon lesquelles :

(1) on fait réagir un composé de formule :



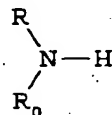
obtenu selon l'un des procédés décrits ci-dessus, et dans laquelle :

n peut prendre les valeurs 2 ou 3,

St représente un groupe spirost-5-èn-3-yle, stigmasta-5,22-dièn-3-yle, spirosol-5-èn-3-yle, ou cholestèn-3-yle,

X représente un halogène (de préférence un atome de chlore, un atome de brome ou un atome d'iode) ou un groupe 4-méthylbenzènesulfonyloxy,

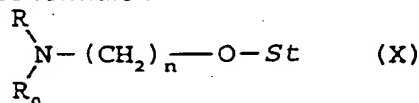
avec un excès d'une amine de formule :



dans laquelle :

R représente un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ , et

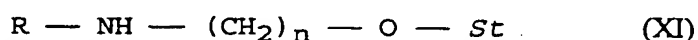
$R_0$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe phénylméthyle, en présence d'une quantité catalytique d'iodure de sodium, dans un solvant alcoolique [comme par exemple l'éthanol ou le 3-méthyl-1-butanol (alcool isoamylique), dans un réacteur autoclave], à une température comprise entre 50 et 180° C et pendant environ 1 à 60 heures, pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle R,  $R_0$ , n et St conservent les mêmes significations

que ci-dessus ;

(2) si nécessaire, dans le cas où  $R_0$  représente un groupe phénylméthyle, on soumet le composé de formule X obtenu ci-dessus à une hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur (tel que du palladium sur charbon), dans un solvant (comme par exemple du méthanol), à température ambiante (15 à 25° C), sous une pression d'hydrogène d'environ 10<sup>5</sup> Pascals, pendant le temps nécessaire à l'absorption d'une mole d'hydrogène par mole du composé de formule X, généralement entre environ 0,5 et 5 heures, pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle R, n et St conservent la même signification que ci-dessus ;

(3) on fait réagir un composé de formule XI obtenu selon l'une ou l'autre des étapes (1) et (2) ci-dessus, avec un composé de formule :



dans laquelle :

X représente un halogène (comme par exemple un atome de chlore, un atome de brome ou un atome d'iode), ou un groupe 4-méthylbenzènesulfonyloxy,

B représente une chaîne alkylène linéaire en C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements -OH et éventuellement interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène, un ou plusieurs atomes d'azote chacun substitué par un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un ou plusieurs groupes 2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diyle, ou un groupe para-, méta- ou ortho-phénylène,

dans un solvant (comme par exemple la pentanone ou le diméthylformamide), en présence d'une base (comme par exemple le carbonate de potassium), en présence d'une quantité catalytique d'iodure de sodium, à une température voisine de la température du reflux du milieu réactionnel, et pendant environ 3 à 72 heures, à raison de 2 moles du composé XI pour environ une mole du composé XII, pour obtenir un composé de formule I dans laquelle :

A représente un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- où n est 2 ou 3,

B conserve la même signification que dans le composé XII ci-dessus,

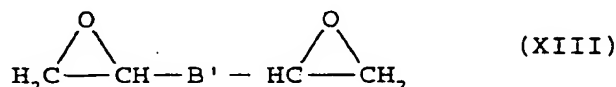
R représente un groupe alkyl en  $C_1-C_3$ ,

5 St représente un groupe spirost-5-èn-3-yle, stigmasta-5,22-dièn-3-yle, spirosol-5-èn-3-yle, ou cholestèn-3-yle ; et,

(4) si nécessaire, dans le cas où la chaîne B du composé de formule I obtenu au stade précédent contient au moins un groupe 2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diyle, on soumet ledit composé de formule I à un traitement en milieu acide, dans des conditions connues de l'homme de l'art pour  
10 cliver une protection du type isopropylidène, afin d'obtenir un composé de formule I dans laquelle la chaîne B comporte des groupements hydroxyles libres ;

la **variante D** qui comporte les étapes selon lesquelles :

(1) on fait réagir un composé de formule XI tel qu'obtenu à l'une ou l'autre  
15 des étapes (1) et (2) de la variante C ci-dessus, avec un composé de formule :



dans laquelle B' représente :

a) une chaîne alkylène linéaire comportant 2 à 6 atomes de  
20 carbone, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène, ou

b) un groupe 2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diyle,

dans un solvant [comme par exemple du diméthoxyéthane (monoglyme)], à une température comprise entre 70 et 180° C, pendant environ 0,5 à 30  
25 heures, à raison de 2 moles du composé XI pour environ 1 mole du composé XIII, pour obtenir un composé de formule I dans laquelle B représente le groupe  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{B}'-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$  dans lequel B' conserve la même signification que ci-dessus ;

(2) puis, si nécessaire, on soumet le dérivé ainsi obtenu à une hydrolyse  
30 acide, pour libérer les groupements hydroxyles initialement protégés par les groupes isopropylidène, et obtenir un composé de formule I dans laquelle B représente une chaîne alkylène substituée par plusieurs groupes hydroxyle ;

la **variante E** qui comporte l'étape selon laquelle :



on fait réagir un composé de formule XI tel qu'obtenu ci-dessus à l'une ou l'autre des étapes (1) et (2) de la variante C ci-dessus, avec de l'épibromohydrine ou de l'épichlorohydrine, dans un solvant (comme par exemple le diméthoxyéthane), en présence d'une base (comme par exemple le carbonate de potassium), à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du milieu réactionnel, pendant 1 à 30 heures, à raison de 2 moles du composé XI pour environ 1 mole d'épihalohydrine, pour obtenir un composé de formule I dans laquelle :

B représente un groupe  $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2$  et

A, R et St conservent la même signification que dans le composé de formule XI de départ ;

la variante F qui comporte les étapes selon lesquelles :

(1) on fait réagir un composé de formule :



où St est choisi parmi les groupes (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,25R)-spirostan-3-yle (i.e. Tigo), (3 $\beta$ ,5 $\beta$ ,25S)-spirostan-3-yle (i.e. Sarsa), (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-stigmastan-3-yle (i.e. Sta), (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-cholestan-3-yle (i.e. Dhc) et (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,25R)-spirostan-12-one-3-yle (i.e. Héco) (sous forme de son acétal 1,2-éthandiyle cyclique), avec un hydruure de métal alcalin (comme par exemple de l'hydruure de sodium), dans un solvant anhydre (comme par exemple le tétrahydrofurane), à une température comprise entre 10° et 50° C, pendant 10 à 60 min, puis on fait réagir le dérivé ainsi obtenu avec un halogénure d'allyle (comme par exemple le bromure d'allyle), pendant 2 à 20 heures et à une température comprise entre 50° C et la température de reflux du milieu réactionnel, pour obtenir un dérivé de formule :



dans laquelle St conserve la même signification que ci-dessus ;

(2) (a) on fait réagir le composé de formule XIV, ainsi obtenu, avec un borane ou un dérivé du borane [comme par exemple  $\text{BH}_3$  ou le 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonane)] dans un solvant anhydre (comme par exemple THF), à une température voisine (5-30°C) de la température ambiante, pendant 0,5 à 3 heures,

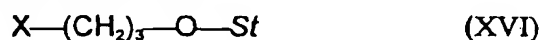
(b) on fait réagir ensuite le composé d'addition ainsi obtenu avec un agent oxydant (comme par exemple un borate), en présence

d'eau, à la température ambiante, pendant 2 à 20 heures, pour obtenir un composé de formule



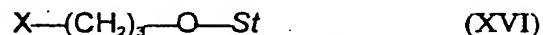
dans laquelle *St* conserve la même signification que ci-dessus ;

- 5 (c) on fait réagir le composé de formule XV, ainsi obtenu, avec du chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle, dans un solvant anhydre (comme par exemple du dichlorométhane), en présence d'une base (comme par exemple de la pyridine), à une température comprise entre 10 et 60° C, pendant environ 2 à 50 heures, pour
- 10 obtenir un composé de formule :



dans laquelle *St* conserve la même signification que ci-dessus et X représente un groupe 4-méthylbenzènesulfonyloxy ; ou,

- (2') en remplacement de l'étape (2) ci-dessus, on fait réagir *in situ*
- 15 l'intermédiaire obtenu par action du borane (ou de l'un de ses dérivés) à l'étape (2a) ci-dessus, avec de l'iode, puis avec une solution de méthylate de sodium, à la température ambiante, pour obtenir le composé de formule :

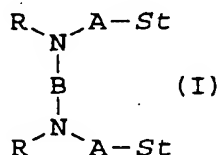


- 20 dans laquelle *St* conserve la même signification que ci-dessus et X représente un atome d'iode ;

(3) on fait réagir le composé de formule XVI, obtenu à l'une des étapes (2) ou (2') ci-dessus, où X représente un atome d'iode ou un groupe 4-méthylbenzènesulfonyloxy, avec une diamine de formule :



dans des conditions analogues à celles décrites à l'étape (2b) ci-dessus, pour obtenir un composé de formule :



- 30 dans laquelle *St* représente un groupe Tigo, Sarsa, Sta, Dhc ou Héco (ce dernier sous forme de son acétal 1,2-éthanediyle cyclique) ; et,

- (4) si nécessaire, on fait réagir le composé de formule I dans laquelle *St* représente le groupe (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,25R)-spirostan-12-one-3-yle sous forme de son acétal 1,2-éthanediyl cyclique, obtenu ci-dessus, avec un acide, de façon connue de l'homme de l'art, pour déprotéger la fonction cétone et
5. obtenir le composé de formule I correspondant, dans laquelle *St* représente le groupe (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,25R)-spirostan-12-one-3-yle ;

la **variante G** qui comporte l'étape selon laquelle :

- on effectue une réduction catalytique d'un composé de formule I dans laquelle A, B et R peuvent prendre l'une quelconque des significations de
- 10 la formule générale et *St* représente un groupe spirost-5-èn-3-yle ou cholest-5-èn-3-yle, en présence d'un catalyseur (comme par exemple du charbon palladié), sous une pression d'hydrogène comprise entre 10<sup>5</sup> et 10<sup>6</sup> Pascals, à une température comprise entre la température ambiante et 60° C environ, et pendant le temps nécessaire à la consommation
- 15 d'une mole d'hydrogène par mole du composé I, pour obtenir un composé de formule I dans laquelle A, B et R conservent leur signification de départ et *St* représente un groupe spirostan-3-yle ou cholestan-3-yle ;

la **variante H** qui comporte l'étape selon laquelle :

- on fait réagir un composé de formule I dans laquelle A, B, R et *St* peuvent
- 20 prendre l'une quelconque des significations de la formule générale, avec un excès d'un composé de formule :

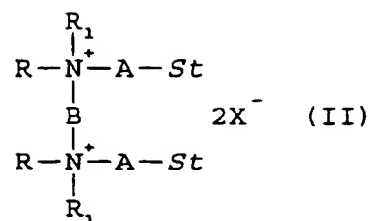


dans laquelle :

- 25 X représente un halogène (de préférence un atome de chlore, un atome de brome ou un atome d'iode) ou un groupe 4-méthylbenzènesulfonyloxy, et

R<sub>1</sub> représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>, ou -CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

- dans un solvant inerte (comme par exemple du dichlorométhane ou du
- 30 diméthoxyéthane), si nécessaire dans un réacteur autoclave, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du milieu réactionnel, pendant 0,5 à 72 heures, pour obtenir un composé de formule II :



dans laquelle :

St, A et R conservent la même signification que dans le produit de départ,

5 B conserve la même signification que dans le produit de départ ou peut représenter une chaîne alkylène interrompue par au moins un atome d'azote qui a été quaternisé avec une molécule supplémentaire du composé XVII si le groupe B contenait au départ au moins un atome d'azote ternaire, et

10 X et R<sub>1</sub> conservent la même signification que dans la formule XVII ci-dessus ; et,

la variante I qui comporte l'étape selon laquelle :

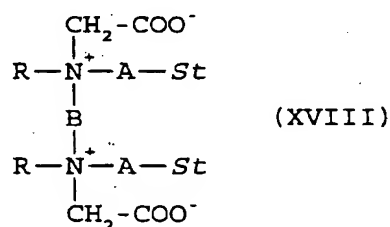
on fait réagir un composé de formule II obtenu selon la variante H ci-dessus, dans laquelle :

15 St, A, B et R peuvent prendre l'une quelconque des significations de la formule générale, et

R<sub>1</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub> ou -CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

en présence d'une base (comme par exemple une résine échangeuse d'ions fortement basique), dans les conditions habituelles connues de

20 l'homme de l'art, pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle St, A, B et R conservent les mêmes significations que dans le composé de formule I de départ.

25 L'invention sera mieux comprise à la lecture des exemples de préparation qui suivent et qui sont relatifs à un certain nombre de

composés selon l'invention. Dans la partie expérimentale, les "préparations" sont relatives aux intermédiaires et les "exemples" sont relatifs aux produits selon l'invention. On indique également le résultat des essais biologiques obtenus avec certains de ces composés. Ces exemples et résultats sont donnés pour illustrer l'invention et ne sauraient en limiter la portée. En particulier, l'homme de l'art pourra à l'aide de ses connaissances et sans sortir du cadre de l'invention, apporter des modifications qui pourront s'écarter sensiblement de la description qui en est donnée.

#### 10 PREPARATION I

##### **N-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3yl]-acétamide.**

On met en suspension 74,5 g (0,18 mole) de diosgénine dans 750 ml d'acétonitrile, puis on ajoute lentement 24 g (0,18 mole) de chlorure d'aluminium anhydre. On porte ensuite le milieu réactionnel à reflux pendant 6 heures puis on refroidit et hydrolyse sur 400 ml d'eau glacée. Le précipité obtenu à l'hydrolyse est filtré et repris dans 1 litre de chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu cristallisé est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange chloroforme/acétate d'éthyle (1/1 ; v/v). On obtient ainsi 22 g du produit attendu (Rendement = 26,8 %).

F = 260° C

#### PREPARATION II

##### **(3 $\beta$ ,25R)-3-éthylamino-spirost-5-ène.**

25 On place 26 g (0,68 mole) d'hydruure de lithium-aluminium en suspension dans 400 ml de tétrahydrofurane (THF), on refroidit à 0° C puis on ajoute lentement une solution de 103 g de l'amide obtenu selon la préparation I dans 700 ml de THF. On porte ensuite le milieu réactionnel à reflux pendant 24 heures, puis on hydrolyse lentement par addition de 26 ml d'eau puis 26 ml d'une solution de soude à 22 %. On filtre la suspension obtenue. On rince le solide à l'éther puis on concentre la phase organique sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (95/5/0,8 ; v/v). On obtient ainsi 49,6 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 32,4 %).

Plage de fusion = 110-130° C (Kofler)

### **Exemple 1**

#### **1,3-bis[N-éthyl-N-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yl]amino]-2-propanol.**

On place dans un réacteur autoclave 8,5 g ( $19 \cdot 10^{-3}$  mole) de  
5 l'amine obtenue selon la préparation II, 1,32 g ( $9,5 \cdot 10^{-3}$  mole)  
d'épibromohydrine, 4 g ( $29 \cdot 10^{-3}$  mole) de carbonate de potassium et 70 ml  
de 3-pentanone. On agite le milieu réactionnel à 120° C pendant 40  
heures puis on concentre sous pression réduite. Le résidu est purifié par  
10 chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange  
dichlorométhane/acétate d'éthyle/méthanol (50/45/5 ; v/v). On obtient ainsi  
1,5 g du produit attendu sous forme de poudre jaune beige (Rendement =  
16,8 %).

**Note :** on obtient simultanément le produit de la réaction entre 1 mole  
d'épibromohydrine et 1 mole d'amine de départ ; cet époxyde peut être  
15 remis en réaction avec 1 mole de cette même amine pour obtenir le  
produit de dicondensation attendu.

F = 130° C (Kofler)

$[\alpha]_D^{27} = -93^\circ$  (c = 0,80 ; CHCl<sub>3</sub>)

### **Exemple 2**

#### **20 Diodure de 2-hydroxy-N,N'-diéthyl-N,N'-diméthyl-N,N'-bis[(3 $\beta$ ,25R)- spirost-5-èn-3yl]propane-1,3-diaminium.**

On porte à reflux un mélange composé de 3,16 g ( $3,36 \cdot 10^{-3}$  mole)  
du composé obtenu selon l'exemple 1 ci-dessus, de 8,4 ml ( $135 \cdot 10^{-3}$   
mole) d'iodométhane et de 50 ml de dichlorométhane pendant 72 heures,  
25 puis on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. Le solide  
obtenu est purifié par recristallisation dans un mélange toluène/2-  
propanol. On obtient ainsi 2 g du produit attendu sous forme de fins  
cristaux beiges (Rendement = 48 %).

F = 258° C

30  $[\alpha]_D^{25} = -77^\circ$  (c = 0,80 ; CHCl<sub>3</sub>)

### **Exemple 3**

#### **N,N'-diéthyl-N,N'-bis[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yl]-2-butyne-1,4-diamine.**

On porte à reflux un mélange de 6 g ( $13,6 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé  
obtenu selon la préparation II, de 2,68 g ( $6,8 \cdot 10^{-3}$  mole) di-[4-  
35 méthylbenzènesulfonate] de 2-butyne-1,4-diol, de 2,82 g ( $20 \cdot 10^{-3}$  mole)

de carbonate de potassium et de 80 ml de 3-pentanone pendant 20 heures. On concentre ensuite le milieu réactionnel sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80/20/0,2 ; v/v). Le produit attendu est remis en suspension à chaud dans du méthanol puis refroidi, filtré et séché. On obtient ainsi 2,70 g du produit attendu sous forme d'un solide beige clair (Rendement = 42,6 %).

F = 183 - 185° C

$[\alpha]_D^{24} = -128^\circ$  (c = 0,50 ;  $\text{CHCl}_3$ )

#### 10 **Exemple 4**

**Diiodure de N,N'-diéthyl-N,N'-diméthyl-N,N'-bis[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yl]2-butyne-1,4-diaminium.**

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 2, on obtient le produit attendu avec un rendement de 95 %.

15 Plage de fusion = 225 à 260 ° C

$[\alpha]_D^{24} = -87^\circ$  (c = 0,70 ;  $\text{CHCl}_3$ )

#### **Exemple 5**

**N,N'-diéthyl-N,N'-bis[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yl]-1,4-benzène-diméthamine.**

20 On porte à reflux un mélange de 4,5 g ( $10,2 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation II, 1,33 g ( $5 \cdot 10^{-3}$  mole) de 1,4-bis (bromométhyl)-benzène, 2,5 g ( $18 \cdot 10^{-3}$  mole) de carbonate de potassium, 50 mg d'iodure de sodium dans 100 ml de 3-pentanone, pendant 2 heures. On ajoute ensuite 30 g de gel de silice pour chromatographie et on concentre sous pression réduite. Le résidu obtenu est déposé sur une

25 colonne de gel de silice et on élue avec un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (90/10/1,5 ; v/v). On obtient ainsi 3,35 g du produit attendu sous forme d'un solide pulvérulent blanc (Rendement = 67,3 %).

Plage de fusion = 220 à 234° C

30  $[\alpha]_D^{25} = -93^\circ$  (c = 0,30 ;  $\text{CHCl}_3$ )

#### **Exemple 6**

**Diiodure de N,N'-diéthyl-N,N'-diméthyl-N,N'-bis[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yl]-1,4-benzènediméthaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 5, on obtient le produit attendu avec un rendement de 95 %.

F = 280° C

5  $[\alpha]_D^{27} = -98^\circ$  (c = 0,30 ; CHCl<sub>3</sub>)

#### **Exemple 7**

**N,N'-diéthyl-N,N'-bis[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yl]-1,3-propanediamine.**

On mélange intimement 10g (22,6.10<sup>-3</sup> mole) du composé obtenu selon la préparation II et 4,35 g (11,3.10<sup>-3</sup> mole) de di[4-méthyl-  
10 benzènesulfonate] de 1,3-propanediol et on chauffe le mélange jusqu'à fusion. On maintient à température de fusion pendant 5 minutes, puis on refroidit. Le produit obtenu est séparé par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (95/5/0,6 ; v/v). On obtient ainsi 2,85 g du produit attendu sous forme d'un  
15 solide beige (Rendement = 27,3 %).

F = 110° C

$[\alpha]_D^{23} = -92^\circ$  (c = 0,60 ; CHCl<sub>3</sub>)

#### **Exemple 8**

**Diiodure de N,N'-diéthyl-N,N'-diméthyl-N,N'-bis[(3β,25R)-spirost-5-èn-  
20 3-yl]-1,3-propanediaminium.**

On dissout 2,34 g (2,53.10<sup>-3</sup> mole) du produit obtenu selon l'exemple 7 dans 50 ml de tétrahydrofurane et on ajoute 25 ml d'iodo-  
méthane. On porte le milieu réactionnel à 50° C sous agitation pendant 8  
heures puis on concentre sous pression réduite. Le solide obtenu est  
25 ensuite lavé en suspension avec un mélange dichlorométhane-méthanol, puis avec de l'éther diéthylique. On obtient ainsi 2,85 g du produit attendu sous forme de solide jaune beige (Rendement = 92 %).

Plage de fusion = 227 à 263° C

$[\alpha]_D^{25} = -70^\circ$  (c = 0,80 ; CHCl<sub>3</sub>)

#### **PREPARATION III**

**(3β,25R)-3-(2-chloroéthoxy)-spirost-5-ène.**

Une solution de 22,8 g (4.10<sup>-2</sup> mole) de 4-méthylbenzènesulfonate de (3β,25R)-spirost-5-èn-3-yle, de 80,4 ml (1,2 mole) de 2-chloroéthanol et de 0,7 g d'acide 4-méthylbenzènesulfonique est agitée à température  
35 ambiante pendant 72 heures. On hydrolyse le mélange réactionnel puis



on extrait le produit avec de l'éther diéthylique et on lave avec de l'eau puis avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. On obtient, après  
5 cristallisation dans la 2-propanone, 13 g du produit attendu (Rendement = 70 %).

F = 162°C

$[\alpha]_D^{25} = -107^\circ$  (c = 0,50 ;  $\text{CHCl}_3$ )

En opérant de façon analogue à la préparation III, on obtient les produits  
10 suivants :

#### PREPARATION IV

**(3 $\beta$ ,25R)-3-(3-chloropropoxy)-spirost-5-ène.**

F = 150° C

$[\alpha]_D^{21} = -114^\circ$  (c = 0,99 ;  $\text{CHCl}_3$ )

#### 15 PREPARATION V

**(3 $\beta$ ,25R)-3-(3-chlorobutoxy)-spirost-5-ène.**

F = 120-122° C

$[\alpha]_D^{25} = -97^\circ$  (c = 0,80 ;  $\text{CHCl}_3$ )

#### PREPARATION VI

20 **(3 $\beta$ )-3-(3-chloropropoxy)-cholest-5-ène.**

On prépare un mélange de 34,36 g ( $64 \cdot 10^{-3}$  mole) de 4-méthylbenzènesulfonate de cholestérol, de 94,5 g (1,27 mole) de 3-chloropropanol et de 3 g ( $16 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acide 4-méthylbenzènesulfonique et on porte le mélange à 80° C sous agitation pendant 30 minutes. On fait  
25 refroidir jusque vers 20° C, on ajoute 100 ml d'éthanol et on filtre. Le produit brut filtré est ensuite repris en suspension dans 100 ml d'éthanol froid et à nouveau filtré et séché. On obtient ainsi 23,45 g du produit attendu sous forme de solide blanc (Rendement = 79 %).

F = 78° C

#### 30 PREPARATION VII

**3-[2-[(4-méthylphényl)sulfonyloxy]-éthoxy]-(3 $\beta$ )-cholest-5-ène.**

On dissout 102,5 g ( $238 \cdot 10^{-3}$  mole) de 3-[2-hydroxyéthoxy]-(3 $\beta$ )-cholest-5-ène dans 350 ml de dichlorométhane. On ajoute ensuite 18,8 g ( $238 \cdot 10^{-3}$  mole) de pyridine puis 45,4 g ( $238 \cdot 10^{-3}$  mole) de chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle, et on maintient sous agitation à 25-30° C  
35

pendant 16 heures. On hydrolyse sur une solution normale d'acide chlorhydrique 1N glacée. On décante et lave la phase organique avec une solution de bicarbonate de sodium, puis à l'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et concentre sous pression réduite.

- 5 Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/cyclohexane (8/2 ; v/v ). On obtient ainsi 68,3 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 49 %).

F = 112° C

10 **Exemple 9**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-3-oxa-pentane-1,5-diamine.**

- On prépare un mélange de 25 g ( $51.10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation IV, de 2,7 g ( $20,4.10^{-3}$  mole) de 1,3-bis-  
15 [méthylamino]-3-oxa-pentane, de 14 g ( $100.10^{-3}$  mole) de carbonate de potassium et de 2,5 g d'iodure de sodium dans 300 ml d'acétonitrile. On porte à la température de reflux du milieu réactionnel pendant 24 heures puis on concentre sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange toluène/2-  
20 propanol/ammoniaque (80/20/2,5 ; v/v ). On obtient ainsi 11,7 g du produit attendu sous forme d'un solide beige clair (Rendement = 55 %).

Plage de fusion = 100 à 125° C

$[\alpha]_D^{21} = -95^\circ$  (c = 0,60 ;  $\text{CHCl}_3$ )

**Exemple 10**

- 25 **Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-3-oxa-pentane-1,5-diaminium.**

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 2, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc, avec un rendement de 95 %.

- 30 F = 252 - 259° C

$[\alpha]_D^{21} = -53^\circ$  (c = 0,40 ; DMSO) [DMSO = diméthylsulfoxyde]

**Exemple 11**

**1,4-bis[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]-propyl]piperazine.**

- On mélange 1,2 g ( $14.10^{-3}$  mole) de piperazine, 20 g ( $40.10^{-3}$  mole)  
35 du composé obtenu selon la préparation IV, 5,6 g ( $40,5.10^{-3}$  mole) de

carbonate de potassium et 0,5 g d'iodure de sodium dans 100 ml d'éthanol et on porte au reflux sous agitation pendant 10 jours. On dilue ensuite le milieu réactionnel refroidi avec 350 ml de dichlorométhane et on lave à l'eau. La phase organique est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange diisopropyléther/méthanol (9/1 ; v/v). On obtient ainsi 4,4 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc crème (Rendement = 31,7 %).

F = 238-240° C

10  $[\alpha]_D^{22} = -79^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 1/1)

#### **Exemple 12**

**Diiodure de 1,4-diméthyl-1,4-bis[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yl]oxy]-propyl]pipérazinium.**

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 8, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement 94 %).

Plage de fusion = 221 à 240° C

$[\alpha]_D^{22} = -63^\circ$  (c = 0,51 ; DMSO)

#### **Exemple 13**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[2-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]éthyl]-3-oxa-1,5-pentanediamine.**

On porte à reflux un mélange de 10 g ( $21 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation III, 1,4 g ( $10,5 \cdot 10^{-3}$  mole) de 1,5-bis(méthylamino)-3-oxapentane, 3 g ( $21,7 \cdot 10^{-3}$  mole) de carbonate de potassium et 0,3 g d'iodure de sodium dans 70 ml de 3-pentanone, pendant 4 jours. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé sur 200 ml d'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est lavée à l'eau, séchée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (95/5/0,5 ; v/v). On obtient ainsi 5,6 g du produit attendu sous forme d'un solide beige (Rendement = 52,8 %).

F = 60° C

$[\alpha]_D^{23} = -99^\circ$  (c = 0,50 ; CHCl<sub>3</sub>)

#### **Exemple 14**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[2-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]éthyl]-3-oxa-1,5-pentanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 8, on obtient le produit attendu avec un rendement de 90 %.

5 F = 230 à 250° C

$[\alpha]_{D^{23}} = -49^{\circ}$  (c = 0,71 ; DMSO)

**Exemple 15**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[3-[(3 $\beta$ )-cholest-5-èn-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediamine.**

10 On prépare un mélange de 7 g ( $15 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation VI, 1,33 g ( $7,5 \cdot 10^{-3}$  mole) de 1,8-bis(méthylamino)-3,6-dioxa-octane, 2,09 g ( $15 \cdot 10^{-3}$  mole) de carbonate de potassium et 1,13 g ( $15 \cdot 10^{-3}$  mole) d'iodure de sodium dans 350 ml de cyclohexanone et on porte à 150° C pendant 10 heures. On concentre sous pression  
15 réduite, puis on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange toluène/éthanol/ammoniaque (80/20/2 ; v/v). On obtient ainsi 3,1 g du produit attendu sous forme d'une huile beige (Rendement = 40 %).

$[\alpha]_{D^{23}} = -27^{\circ}$  (c = 0,52 ; CHCl<sub>3</sub>)

20 **Exemple 16**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[3-[(3 $\beta$ )-cholest-5-èn-3-yloxy]-propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, on obtient le produit attendu avec un rendement de 78 %.

25 F = 230-236° C

$[\alpha]_{D^{23}} = -16^{\circ}$  (c = 0,51 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 17**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[2-[(3 $\beta$ )-cholest-5-èn-3-yloxy]éthyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediamine.**

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 13, au départ de 3-[2-[4-méthylbenzènesulfonyloxy]éthoxy]-(3 $\beta$ )-cholest-5-ène obtenu selon la préparation VII et de 1,8-bis(méthylamino)-3,6-dioxa-1,8-octanediamine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 40 %, sous forme d'huile visqueuse jaune pâle.

35  $[\alpha]_{D^{23}} = -18^{\circ}$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 18**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[2-[(3 $\beta$ )-cholest-5-èn-3-yloxy]-éthyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediaminium.**

On mélange 4,5 g ( $4,5 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon l'exemple 17, et 6 ml d'iodométhane dans 16 ml de tétrahydrofurane puis on porte à doux reflux pendant 5 heures. On obtient ainsi une suspension et on chasse le solvant sous pression réduite. On obtient ainsi le produit attendu sous forme de poudre jaune pâle (Rendement = 87 %).

F = 200 à 245° C

$[\alpha]_D^{29} = -15^\circ$  (c = 0,89 ; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (1/1))

**Exemple 19**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[2-[(3 $\beta$ )-cholest-5-èn-3-yloxy]éthyl]-3-oxa-1,5-pentanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 17, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange toluène/2-propanol/ammoniaque (80/20/1 ; v/v) on obtient le produit attendu avec un rendement de 26 %.

F = 110 à 112° C

$[\alpha]_D^{23} = -23^\circ$  (c = 0,93 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 20**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[2-[(3 $\beta$ )-cholest-5-èn-3-yloxy]-éthyl]-3-oxa-1,5-pentanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon l'exemple 19, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 81 %.

F = 260-268° C

$[\alpha]_D^{29} = -22^\circ$  (c = 0,19 ; DMSO)

**PREPARATION VIII**

**3-(oxyranylméthoxy)-(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-ène.**

On place 22,5 g (0,75 mole) d'hydrure de sodium (à 80 % dans l'huile) en suspension dans 200 ml de THF anhydre. On porte à 80° C environ puis on ajoute lentement sous agitation, 80 g (0,193 mole) de diosgénine. On ajoute 300 ml de THF, on porte à reflux pendant 20 minutes, puis on ajoute goutte à goutte 80 g (0,58 mole) d'épibromohydrine. On maintient à reflux pendant 2 heures puis on refroidit et

hydrolyse sur de la glace. Le précipité cristallin obtenu est filtré et repris en solution dans 1 litre de dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu (80 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange  
5 toluène/diisopropyl éther (85/15 ; v/v). On obtient ainsi 67 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 73,7 %).

F = 168° C

$[\alpha]_D^{20} = -113^\circ$  (c = 0,95 ; CHCl<sub>3</sub>)

#### PREPARATION IX

##### 10 3-[3-(méthylamino)-2-hydroxypropoxy]-(3β,25R)-spirost-5-ène.

On mélange 20 g (42,5.10<sup>-3</sup> mole) du composé obtenu selon la préparation VIII et 650 ml d'une solution de méthylamine à 33 % dans l'éthanol, et on laisse sous agitation pendant 24 heures à température ambiante. On concentre sous pression réduite et on reprend le résidu  
15 avec 500 ml de dichlorométhane puis on élimine les solvants sous pression réduite. On obtient ainsi 21,3 g du produit attendu sous forme de solide blanc (Rendement = 99 %).

Plage de fusion = 98 à 154° C

$[\alpha]_D^{23} = -103^\circ$  (c = 0,42 ; CHCl<sub>3</sub>)

##### 20 Exemple 21

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[2-hydroxy-3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]-propyl]-2-hydroxy-1,3-propanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 9, au départ du composé préparé selon la préparation IX et de 1,3-dichloro-2-propanol,  
25 on obtient après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (95/5/1,5 ; v/v), le produit attendu sous forme de poudre jaune (Rendement = 78 %).

Plage de fusion = 125 à 188° C

30  $[\alpha]_D^{23} = -98^\circ$  (c = 0,75 ; CHCl<sub>3</sub>)

##### Exemple 22

**Diiode de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[2-hydroxy-3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-2-hydroxy-1,3-propanediaminium.**

On porte à reflux pendant 24 heures un mélange de 6 g (5,7.10<sup>-3</sup>  
35 mole) du composé obtenu selon l'exemple 21 et 7 ml (112.10<sup>-3</sup> mole)

d'iodométhane dans 100 ml de dichlorométhane. On concentre ensuite sous pression réduite, puis on ajoute 30 ml de méthanol et on concentre à nouveau sous pression réduite. On obtient ainsi 7,5 g du produit attendu sous forme d'une poudre blanchâtre (Rendement = 98 %).

5 Plage de fusion = 186 à 230° C

$[\alpha]_D^{22} = -73^\circ$  (c = 0,60 ;  $\text{CHCl}_3$ )

#### PREPARATION X

**N-phénylméthyl-N-méthyl-3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propanamine.**

10 On chauffe à 140° C environ pendant 1 heure un mélange de 147 g (0,3 mole) du composé obtenu selon la préparation IV et 155 ml (1,2 mole) de N-(phénylméthyl)-méthanamine. On refroidit et on ajoute de l'acétone. On filtre le précipité obtenu et on concentre le filtrat sous pression réduite. On utilise ce produit brut pour la réaction suivante. Le  
15 produit pur peut être obtenu par chromatographie sur silice.

F = 89-90° C

$[\alpha]_D^{22} = -89^\circ$  (c = 0,49 ;  $\text{CHCl}_3$ )

#### PREPARATION XI

**N-méthyl-3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propanamine.**

20 On soumet le produit obtenu à la préparation X à une hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon et d'acide acétique, dans le méthanol, et sous une pression d'hydrogène de 10<sup>5</sup> Pascals pendant environ 1 heure. On filtre le catalyseur et on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu en solution dans du  
25 dichlorométhane et on lave la phase organique avec une solution de soude 1N, puis à l'eau. On sèche cette phase organique sur sulfate de magnésium puis on concentre sous pression réduite. On ajoute de l'acétone à l'huile obtenue puis on filtre le précipité formé. Après lavage du solide avec de l'acétone froide, on obtient le produit attendu avec un  
30 rendement de 75 %.

F = 78-95° C

$[\alpha]_D^{24} = -92^\circ$  (c = 0,78 ;  $\text{CHCl}_3$ )

#### Exemple 23

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis-[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]-propyl]-1,3-benzènediméthanamine.**  
35

On mélange 2,68 g ( $10,15 \cdot 10^{-3}$  mole) de 1,3-bis(bromométhyl) benzène, 10 g ( $20,6 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation X, 2,8 g ( $20,3 \cdot 10^{-3}$  mole) de carbonate de potassium et 200 mg d'iodure de sodium dans 150 ml de 3-pentanone. On porte à reflux pendant 16 heures puis on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu avec du dichlorométhane et on lave cette phase organique avec de l'eau, avec une solution de soude 1N, puis à l'eau. On sèche la phase organique et concentre sous pression réduite. Le solide obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol (95/5). On obtient ainsi 6,5 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 59 %).

Plage de fusion = 80 à 200° C

$[\alpha]_D^{23} = -89^\circ$  (c = 0,11 ;  $\text{CHCl}_3$ )

#### **Exemple 24**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,3-benzènediméthanaminium.**

On porte à reflux un mélange de 6 g ( $5,6 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon l'exemple 23 et 8 ml ( $128 \cdot 10^{-3}$  mole) d'iodométhane dans 80 ml de diéthyléther. On maintient à reflux pendant 6 heures puis on refroidit et filtre le précipité. On rince ensuite le solide avec de l'éther. On obtient ainsi 5 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc crème (Rendement = 70 %).

F = 210-236° C

$[\alpha]_D^{23} = -67^\circ$  (c = 0,37 ;  $\text{CHCl}_3$ )

#### **Exemple 25**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis-[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,4-benzènediméthanamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 23, on obtient le produit attendu sous forme d'un produit amorphe avec un rendement de 67 %.

$[\alpha]_D^{22} = -96^\circ$  (c = 0,18 ;  $\text{CHCl}_3$ )

#### **Exemple 26**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,4-benzènediméthanaminium.**

On porte à reflux un mélange de 6 g ( $5,6 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon l'exemple 25 et 8 ml ( $128 \cdot 10^{-3}$  mole) d'iodométhane dans 30



ml de dichlorométhane. On concentre partiellement sous pression réduite et on ajoute 50 ml de diéthyléther. On refroidit et on filtre. On obtient ainsi 7 g du produit attendu sous forme de poudre jaune clair (Rendement = 67 %).

5 F = 228-256° C

$[\alpha]_D^{22} = -66^\circ$  (c = 0,35 ;  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (1/1)).

#### **PREPARATION XII**

##### **3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propanol.**

On fait réagir 300 g (0,527 mole) de 4-méthylbenzènesulfonate de diosgénine avec 700 g (9,2 moles) de 1,3-propanediol, en présence de 3 g d'acide 4-méthylbenzènesulfonique dans 300 ml de tétrahydrofuranne, à 70° C pendant 7 heures. On refroidit à 10° C puis on ajoute 400 ml d'acétone. Après 1 heure à 0° C, on filtre le solide en suspension et on le lave avec 600 ml d'acétone à 0° C, puis avec 1 l d'eau. On obtient ainsi 165 g de 3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy] propanol (Rendement = 66 %).

15 F = 167° C

#### **PREPARATION XIII**

##### **Acide 4-méthylbenzènesulfonique, 3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]-propyl ester.**

On fait réagir 80 g (0,169 mole) de l'alcool obtenu selon la préparation XII ci-dessus avec 96 g (0,507 mole) de chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle dans 300 ml de pyridine pendant 2 heures à température ambiante. On verse ensuite le mélange réactionnel sur 500 ml d'eau et on laisse 1 heure sous agitation. On filtre le précipité obtenu et on le reprend en suspension dans 400 ml d'eau, puis dans 400 ml d'acétone. On obtient ainsi 72 g de 4-méthylbenzènesulfonate de 3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propanol (Rendement = 68 %).

25 F = 126° C

#### **Exemple 27**

30 **N,N'-diméthyl-N,N'-bis[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediamine.**

On met en réaction 239 g (0,38 mole) du composé obtenu selon la préparation XIII ci-dessus avec 32 g (0,18 mole) de 1,2-bis[2-(méthylamino)éthoxy]éthane en présence de 75,35 g (0,54 mole) de carbonate de potassium dans 1 l de 3-pentanone pendant 4 heures à la tempé-

rature de reflux du milieu réactionnel. On filtre à chaud pour éliminer les sels insolubles puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange toluène/2-propanol/ammoniaque (80/20/1,5 ; v/v). On obtient ainsi 51 g du produit attendu sous forme d'une huile épaisse (Rendement = 26 %).

5  $[\alpha]_D^{27} = -91^\circ$  ( $c = 0,23$  ;  $\text{CHCl}_3$ )

Ce composé peut également être obtenu selon la variante qui suit. On porte au reflux un mélange de 40 g ( $82 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation XI, de 5,1 g ( $27,3 \cdot 10^{-3}$  mole) de 1,2-bis(2-chloroéthoxy)-éthane, de 18,8 g ( $136 \cdot 10^{-3}$  mole) de carbonate de potassium et de 1 g d'iode de sodium dans 100 ml d'éthanol, pendant

10 72 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite et on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (90/10/1 ; v/v). On obtient ainsi 15,1 g du produit attendu sous forme d'un produit visqueux (Rendement = 51 %).

15

#### **Exemple 28**

**Diiode de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediaminium.**

20 En opérant de façon analogue à l'exemple 22, au départ du composé obtenu selon l'exemple 27, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune avec un rendement de 95 %.

F = 240° C

$[\alpha]_D^{23} = -65^\circ$  ( $c = 0,60$  ;  $\text{CHCl}_3$ )

#### **Exemple 28a**

**Dichlorure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediaminium.**

On prépare une solution de 4,1 g de chlorométhane dans 20 ml de 1,2-diméthoxyéthane (DME) puis on met cette solution en réaction avec

30 12,5 g ( $11,5 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon l'exemple 27 dans 100 ml de DME, à l'intérieur d'un réacteur autoclave, pendant 7 heures à une température de 90° C. On refroidit à 5° C puis on filtre le précipité obtenu, et on le rince avec de l'éther diéthylique à froid. On obtient ainsi 10,1 g du produit attendu sous forme d'un solide pulvérulent blanc (rendement = 74 %).

35

F = 215-225° C

$[\alpha]_D^{24} = -80^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 29**

5 **N,N',3-triméthyl-N,N'-bis[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-3-aza-1,5-pentanediamine.**

On mélange 18,1 g (37.10<sup>-3</sup> mole) du composé obtenu selon la préparation XI, 2,39 g (12,4.10<sup>-3</sup> mole) de N,N-bis(2-chloroéthyl)-méthaneamine (chlorhydrate), 5,15 g (37.10<sup>-3</sup> mole) de carbonate de potassium et 0,5 g d'iodure de potassium. On porte le mélange  
10 réactionnel à 170° C pendant 20 heures. On purifie ensuite par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol (8/2 ; v/v). On obtient ainsi 4,6 g du produit attendu sous forme d'un solide beige (Rendement = 35 %).

F = 80-85° C

15  $[\alpha]_D^{21} = -90^\circ$  (c = 0,60 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 30**

**Triiodure de N,N,N',N',3,3-hexaméthyl-N,N'-bis[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-3-azonia-1,5-pentanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 22, au départ du  
20 composé obtenu selon l'exemple 29, on obtient le produit avec un rendement de 66 %.

F = 213-222° C

$[\alpha]_D^{23} = -64^\circ$  (c = 0,40 ; DMSO)

**Exemple 31**

25 **N,N',2,2-tétraméthyl-N,N'-bis[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-(4R,trans)-1,3-dioxolane-4,5-diméthanamine.**

On prépare un mélange de 4,42 g (11,6.10<sup>-3</sup> mole) de 4,5-bis(iodométhyl)-2,2-diméthyl-(4S,trans)-1,3-dioxolane, 17 g (35.10<sup>-3</sup> mole) du composé obtenu selon la préparation XI, 5 g (36.10<sup>-3</sup> mole) de  
30 carbonate de potassium dans 170 ml d'acétonitrile et on porte à 140° C, dans un réacteur autoclave, pendant 12 heures. On dilue ensuite le milieu réactionnel avec 600 ml de dichlorométhane et on lave à l'eau. La phase organique est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un

mélange dichlorométhane/méthanol (9/1 ; v/v). On obtient ainsi 6 g du produit attendu (Rendement = 60 %).

F = 75° C

$[\alpha]_D^{22} = -86^\circ$  (c = 0,54 ; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (1/1))

5 **Exemple 32**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-  
(2R,3R)-dihydroxy-1,4-butanediamine.**

Le produit obtenu selon l'exemple 31 est repris dans 250 ml de diméthoxyéthane et on ajoute 100 ml d'acide chlorhydrique 1N. On porte à  
10 reflux doux pendant 8 heures puis on élimine le solvant sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau en suspension et filtré, puis purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol (8/2 ; v/v). Le produit pur obtenu est repris avec du dichlorométhane et lavé avec une solution de soude 1N, puis à  
15 l'eau. Après concentration sous pression réduite, on obtient 4 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc crème.

F = 150-155° C

$[\alpha]_D^{22} = -101^\circ$  (c = 0,36 ; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (1/1))

**Exemple 33**

20 **Dilodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-(2R,3R)-dihydroxy-1,4-butanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 24, on obtient le produit attendu avec un rendement de 95 %.

Plage de fusion = 154 à 238° C

25  $[\alpha]_D^{22} = -72^\circ$  (c = 0,78 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (1/1))

**Exemple 34**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,2-  
éthanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 23, au départ du  
30 composé obtenu selon la préparation XI et de di-[4-méthylbenzène-sulfonate] d'éthylèneglycol, on obtient le produit attendu avec un rendement de 50 %.

F = 100 à 152° C

$[\alpha]_D^{23} = -101^\circ$  (c = 0,39 ; CHCl<sub>3</sub>)

35 **Exemple 35**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,2-éthanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 24, au départ du composé selon l'exemple 34, on obtient le produit attendu avec un rendement de 75 %.

F = 224 à 260° C

$[\alpha]_D^{23} = -74^\circ$  (c = 0,21 ; DMSO)

**Exemple 36**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-3,4-O-méthyléthylidène-1,6-didéoxy-D-mannitol-1,6-diamine.**

On chauffe à reflux pendant 20 heures un mélange de 2,96 g (15,9.10<sup>-3</sup> mole) de 1,2-5,6-dianhydro-3,4-O-méthyléthylidène-D-mannitol, 15,45 g (31,8.10<sup>-3</sup> mole) du composé obtenu selon la préparation XI dans 150 ml de diméthoxyéthane puis on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange toluène/2-propanol/ammoniaque (70/30/1,5 ; v/v). Le produit obtenu est ensuite recristallisé dans l'acétone. On obtient ainsi 10,3 g du produit attendu sous forme d'une poudre blanche (Rendement = 56 %).

Plage de fusion = 82 à 132° C

$[\alpha]_D^{22} = -66^\circ$  (c = 0,46 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 37**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,6-didéoxy-D-mannitol-1,6-diamine, dichlorhydrate.**

On dissout 6 g du composé obtenu selon l'exemple 36 dans 150 ml de diméthoxyéthane et on ajoute 150 ml d'acide chlorhydrique 1N. On porte à 80° C pendant 2 heures puis on refroidit. On filtre le précipité obtenu et rince avec 15 ml de diméthoxyéthane. On obtient ainsi 5,92 g du produit attendu sous forme de poudre jaune pâle (Rendement = 96 %).

Plage de fusion = 249 à 287° C

$[\alpha]_D^{25} = -72^\circ$  (c = 0,36 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 38**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,6-didéoxy-D-mannitol-1,6-diaminium.**

On dissout 2,72 g ( $2,28 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon l'exemple 37 dans 120 ml de dichlorométhane et on agite avec 35 ml d'une solution de soude 1N. On élimine la phase aqueuse et on lave à nouveau la phase organique avec 2 fois 25 ml d'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, on filtre et on ajoute à la phase organique 2,8 ml ( $45 \cdot 10^{-3}$  mole) d'iodométhane. On porte à reflux pendant 1 heure puis on concentre partiellement et on filtre. On obtient ainsi 2,80 g du produit attendu sous forme d'une poudre blanche (Rendement = 87 %).

Plage de fusion = 232 à 282° C

10  $[\alpha]_D^{25} = -48^\circ$  (c = 0,22 ; DMSO)

#### **Exemple 39**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis-[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-2,9-dihydroxy-4,7-dioxa-1,10-décanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 7 au départ du composé obtenu selon la préparation XI et de diglycidyléther d'éthylèneglycol, on obtient le produit attendu avec un rendement de 45 %.

Plage de fusion = 53 à 129° C

$[\alpha]_D^{22} = -90^\circ$  (c = 0,33 ; CHCl<sub>3</sub>)

#### **Exemple 40**

20 **Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis-[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-2,9-dihydroxy-4,7-dioxa-1,10-décanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 22, au départ du composé selon l'exemple 39, on obtient le produit attendu avec un rendement de 94 %.

25 Plage de fusion = 112 à 230° C

$[\alpha]_D^{22} = -69^\circ$  (c = 0,60 ; CHCl<sub>3</sub>)

#### **Exemple 41**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis-[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-2,11-dihydroxy-4,9-dioxa-1,12-dodécanediamine.**

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 39, au départ de diglycidyléther du 1,4-butanediol, on obtient le produit attendu avec un rendement de 85 %.

Plage de fusion = 70 à 112° C

$[\alpha]_D^{22} = -86^\circ$  (c = 0,50 ; CHCl<sub>3</sub>)

35 **Exemple 42**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis-[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-2,11-dihydroxy-4,9-dioxa-1,12-dodécanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 22, au départ du composé selon l'exemple 41, on obtient le produit attendu avec un rendement de 98 %.

Plage de fusion = 178 à 240° C

$[\alpha]_D^{21} = -60^\circ$  (c = 0,60 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 43**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis-[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-2-hydroxy-1,3-propanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 27, au départ de 1,3-dichloro-2-propanol, on obtient le produit attendu avec un rendement de 54 %.

Plage de fusion = 95 à 146° C

$[\alpha]_D^{22} = -99^\circ$  (c = 0,65 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 44**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis-[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-2-hydroxy-1,3-propanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 22, on obtient le produit attendu avec un rendement de 91 %.

F = 229 à 230° C

$[\alpha]_D^{24} = -70^\circ$  (c = 0,60 ; CHCl<sub>3</sub>)

**PREPARATION XIV**

**N-phénylméthyl-N-méthyl-2-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]éthanamine.**

En opérant de façon analogue à la préparation X, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide poudreux beige.

F = 102° C

$[\alpha]_D^{25} = -92^\circ$  (c = 0,56 ; CHCl<sub>3</sub>)

**PREPARATION XV**

**N-méthyl-2-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]éthanamine.**

En opérant de façon analogue à la préparation XI au départ du composé obtenu selon la préparation XIV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc.

F = 138 à 139° C

$[\alpha]_D^{25} = -105^\circ$  ( $c = 0,60$  ;  $\text{CHCl}_3$ )

**Exemple 45**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis-[2-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]éthyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediamine.**

- 5        En opérant de façon analogue à l'exemple 31, au départ du composé obtenu selon la préparation XV et de 1,2-bis(2-chloroéthoxy)-éthane, on obtient le produit attendu avec un rendement de 50 %.

F = 60° C

$[\alpha]_D^{22} = -99^\circ$  ( $c = 0,39$  ;  $\text{CHCl}_3$ )

10    **Exemple 46**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis-[2-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]éthyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 24, on obtient le produit attendu avec un rendement de 80 %.

- 15    Plage de fusion = 184 à 258° C

$[\alpha]_D^{22} = -78^\circ$  ( $c = 0,29$  ;  $\text{CHCl}_3$ )

**Exemple 47**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis-[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-2-hydroxy-1,3-propanediamine.**

- 20        On met en réaction 0,96 g ( $7,5 \cdot 10^{-3}$  mole) de 1,3-dichloro-2-propanol, 6,9 g ( $15 \cdot 10^{-3}$  mole) de 3-[(3(méthylamino)propoxy)-(3 $\beta$ )-cholest-5-ène, 2,2 g ( $15 \cdot 10^{-3}$  mole) d'iodure de sodium et 2,1 g ( $15 \cdot 10^{-3}$  mole) de carbonate de potassium dans 100 ml de 2-pentanone pendant 48 heures à température de reflux du milieu réactionnel. On concentre sous pression
- 25    réduite et purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (90/10/1,5 ; v/v). On obtient ainsi 2,33 g du produit attendu sous forme d'une huile jaune pâle qui cristallise (Rendement = 32 %).

F = 95° C

- 30     $[\alpha]_D^{23} = -31^\circ$  ( $c = 0,58$  ;  $\text{CHCl}_3$ )

**Exemple 48**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis-[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-2-hydroxy-1,3-propanediaminium.**

- En opérant de façon analogue à l'exemple 22, on obtient le produit
- 35    attendu avec un rendement de 97 %.



F = 220-226° C

$[\alpha]_D^{23} = -18^\circ$  (c = 0,51 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 49**

5 **N,N'-diméthyl-N,N'-bis-[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,6-hexanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 27, au départ du composé obtenu selon la préparation XI et de 1,6-dibromohexane, on obtient le produit attendu avec un rendement de 44 %.

F = 80-115° C

10  $[\alpha]_D^{24} = -96^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 50**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis-[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,6-hexanediaminium.**

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 22, on obtient le produit attendu avec un rendement de 92 %.

F = 218-253° C

$[\alpha]_D^{20} = -69^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 51**

20 **N,N'-diméthyl-N,N'-bis-[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,10-décanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 27, au départ de 1,10-dibromohexane, on obtient le produit attendu avec un rendement de 48 %.

F = 75-88° C

$[\alpha]_D^{24} = -90^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

25 **Exemple 52**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis-[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,10-décanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 22, on obtient le produit attendu avec un rendement de 87 %.

30 F = 206-237° C

$[\alpha]_D^{20} = -65^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 53**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis-[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-3,6,9-trioxa-1,11-undécanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 27, au départ de [2-[2-iodoéthoxy]-éthyl]éther, on obtient le produit attendu avec un rendement de 36 %.

F = 85-115° C

5  $[\alpha]_D^{24} = -83^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 54**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis-[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-3,6,9-trioxa-1,11-undécanediaminium.**

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 22, on obtient le produit attendu avec un rendement de 90 %.

Plage de fusion = 130-249° C

$[\alpha]_D^{20} = -66^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 55**

15 **N,N'-diméthyl-N,N'-bis-[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,2-benzènediamide.**

On ajoute 4,2 g (20,7.10<sup>-3</sup> mole) de dichlorure d'o-phthaloyle à une solution de 20 g (41.10<sup>-3</sup> mole) du composé obtenu selon la préparation XI dans 120 ml de pyridine. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 48 heures puis on hydrolyse sur 400 ml d'eau. On filtre  
20 et on reprend le solide cristallin avec 500 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau puis séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 15 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs.

25 F = 160° C

$[\alpha]_D^{23} = -94^\circ$  (c = 0,67 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 56**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis-[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,2-benzènediméthanamine.**

30 On dissout 14 g (12,7.10<sup>-3</sup> mole) du composé obtenu selon l'exemple 55, dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre, puis on ajoute progressivement 1,26 g (33.10<sup>-3</sup> mole) d'hydrure de lithium-aluminium. On porte le mélange réactionnel à reflux pendant 1 heure puis on refroidit et on ajoute lentement 2 ml d'eau et 2 ml d'une solution d'hydroxyde de potassium à 15%. On filtre la suspension obtenue puis on concentre le  
35

filtrat sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (95/5/0,3 ; v/v). On obtient ainsi 7,6 g du produit attendu (Rendement = 66 %).

5 F = 168° C

$[\alpha]_D^{23} = -91^\circ$  (c = 1,07 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 57**

**Diodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis-[3-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,2-benzènediméthanaminium**

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 8, on obtient le produit attendu avec un rendement de 80 %.

F = 215° C

$[\alpha]_D^{24} = -71^\circ$  (c = 0,46 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 58**

15 **N,N'-diméthyl-N,N'-bis-[3-[(3β,5α,25R)-spirostan-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediamine.**

On dissout 13 g (12.10<sup>-3</sup> mole) du composé obtenu selon l'exemple 27, dans 230 ml de méthanol et 4 ml d'acide acétique. On ajoute 1 g de charbon palladié à 10% et on soumet le mélange à l'hydrogénation à 45°  
20 C sous une pression d'hydrogène de 3.10<sup>5</sup> Pascals pendant 72 heures. On filtre le catalyseur puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On reprend ensuite avec 500 ml de dichlorométhane et on extrait avec une solution de soude 1N. On lave la phase organique à l'eau puis on concentre sous pression réduite. Le résidu est purifié par chroma-  
25 tographie sur gel de silice en éluant avec un mélange toluène/2-propanol/ammoniaque (80/20/1,5 ; v/v). On obtient ainsi 10,9 g du produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle.

F = 117° C

$[\alpha]_D^{24} = -59^\circ$  (c = 0,70 ; CHCl<sub>3</sub>)

30 **Exemple 59**

**Dichlorure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis-[3-[(3β,5α,25R)-spirostan-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 28a, on obtient le produit attendu avec un rendement de 98 %.

35 Plage de fusion = 90 à 226° C

$[\alpha]_D^{25} = -48^\circ$  ( $c = 0,70$  ;  $\text{CHCl}_3$ )

**Exemple 60**

**Dibromure de N,N'-diméthyl-N,N'-bis[méthoxycarbonylméthyl]-N,N'-bis[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediaminium.**

On porte à reflux un mélange de 5 g ( $4,6 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon l'exemple 27 et 8,8 ml ( $93 \cdot 10^{-3}$  mole) de bromoacétate de méthyle dans 200 ml de tétrahydrofurane, pendant 4 heures. La suspension obtenue est concentrée sous pression réduite et l'excédent de bromoacétate de méthyle est entraîné avec du toluène. On obtient ainsi 6,4 g du produit attendu sous forme d'un produit pulvérulent blanc (Rendement quantitatif).

$F = 118-120^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{22} = -68^\circ$  ( $c = 0,36$  ;  $\text{CHCl}_3$ )

**Exemple 61**

**Di-sel interne de N,N'-diméthyl-N,N'-bis[carboxyméthyl]-N,N'-bis[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediaminium, dihydroxyde.**

On dissout 6 g du composé obtenu selon l'exemple 60 dans un mélange de 100 ml de méthanol, 20 ml de dichlorométhane et 10 ml d'eau et on ajoute 6 g de résine échangeuse d'ions basique de type DOWEX<sup>®</sup> 1X2-200. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à température ambiante puis on filtre pour éliminer la résine. Le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (90/10/0,8 ; v/v). On obtient ainsi 3,9 g du produit attendu sous forme d'un solide beige (Rendement = 75 %).

$F = 230-241^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{24} = -79^\circ$  ( $c = 0,90$  ;  $\text{CHCl}_3$ )

**Exemple 62**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[2-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]éthyl]-1,6-hexanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 31, au départ du composé obtenu selon la préparation XV et de 1,6-dibromohexane, on

obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc crème, avec un rendement de 15 %.

Plage de fusion = 169-178° C

$[\alpha]_D^{20} = -96,4^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

5 **Exemple 63**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[2-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]éthyl]-1,6-hexanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 28, on obtient le produit attendu sous forme de poudre jaune pâle avec un rendement  
10 pratiquement quantitatif.

Plage de fusion = 228-243° C

$[\alpha]_D^{20} = -69,5^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

En opérant de façon analogue aux exemples 62 et 63, on obtient les composés suivants :

15 **Exemple 64**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[2-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]éthyl]-1,8-octanediamine.**

Plage de fusion = 155-160° C

$[\alpha]_D^{20} = -95,5^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

20 **Exemple 65**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[2-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]éthyl]-1,8-octanediaminium.**

Plage de fusion = 228-237° C

$[\alpha]_D^{20} = -71^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

25 **Exemple 66**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[2-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]éthyl]-1,10-décanediamine.**

Plage de fusion = 150-155° C

$[\alpha]_D^{20} = -85,6^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

30 **Exemple 67**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[2-[(3β,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]éthyl]-1,10-décanediaminium.**

Plage de fusion = 237-250° C

$[\alpha]_D^{20} = -68,2^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

35 **PREPARATION XVI**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[2-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]éthyl]-succinyldiamide.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 55, au départ du dichlorure de l'acide succinique et au composé obtenu selon la préparation XV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide crème avec un rendement de 25 %.

Plage de fusion = 95-110° C

$[\alpha]_D^{20} = -95^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 68**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[2-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]éthyl]-1,4-butanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 56, au départ du composé obtenu selon la préparation XVI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 34 %.

Plage de fusion = 175-180° C

$[\alpha]_D^{20} = -99^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 69**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[2-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]éthyl]-1,4-butanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 28, on obtient le produit attendu avec un rendement de 98 %.

F = 275° C

$[\alpha]_D^{20} = -68,2^\circ$  (c = 1,00 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 70**

**1,10-bis[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,10-diaza-4,7,13,16-tétraoxa-cyclooctadécane.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 27, au départ du composé obtenu selon la préparation XIII et de 1,10-diaza-4,7,13,16-tétraoxa-cyclooctadécane, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche avec un rendement de 58 %.

F = 124-125° C

$[\alpha]_D^{20} = -85^\circ$  (c = 0,6 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 71**

**Diiodure de 1,10-diméthyl-1,10-bis[3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,10-diazonia-4,7,13,16-tétraoxacyclooctadécane.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 28, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 98 %.

Plage de fusion = 222-235° C

$[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$  (c = 0,5 ; CHCl<sub>3</sub>)

5 **PREPARATION XVII**

**Acide 4-méthylbenzènesulfonique, (3β,22E)-stigmasta-5,22-dièn-3-yl ester.**

En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ de stigmasterol, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre  
10 blanche avec un rendement de 97 %.

F = 154° C

$[\alpha]_D^{22} = -47^\circ$  (c = 0,85 ; CHCl<sub>3</sub>)

**PREPARATION XVIII**

**3-[(3β,22E)-stigmasta-5,22-diène-3-yloxy]propanol.**

15 En opérant de façon analogue à la préparation XII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 96 %.

F = 120° C

$[\alpha]_D^{22} = -43^\circ$  (c = 0,46 ; CHCl<sub>3</sub>)

**PREPARATION XIX**

20 **Acide 4-méthylbenzènesulfonique, 3-[(3β,22E)-stigmasta-5,22-diène-3-yloxy]propyl ester.**

En opérant de façon analogue à la préparation XIII, on obtient le produit attendu avec un rendement de 55 %.

F = 80° C

25  $[\alpha]_D^{22} = -30^\circ$  (c = 0,59 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 72**

**N,N'-diéthyl-N,N'-bis[3-[(3β,22E)-stigmasta-5,22-dièn-3-yloxy]-propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediamine.**

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 27, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 25 %.

F = 78° C

$[\alpha]_D^{22} = -38^\circ$  (c = 0,51 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 73**

35 **Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[3-[(3β,22E)-stigmasta-5,22-dièn-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 22, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 75 %.

F = 188° C

$[\alpha]_D^{22} = -26^\circ$  (c = 0,45 ; CHCl<sub>3</sub>)

5 **Exemple 74**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[2-[(3β)-cholest-5-èn-3-yloxy]éthyl]-1,6-hexanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 17, on obtient le produit attendu avec un rendement de 51 %.

10 F = 118° C

$[\alpha]_D^{22} = -29^\circ$  (c = 0,60 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 75**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[2-[(3β)-cholest-5-èn-3-yloxy]éthyl]-1,6-hexanediaminium.**

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 28, on obtient le produit attendu avec un rendement de 98 %.

F = 239-241° C

$[\alpha]_D^{23} = -19^\circ$  (c = 0,50 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 76**

20 **Dibromure de N,N'-diméthyl-N,N'-bis[méthoxycarbonylméthyl]-N,N'-bis[2-[(3β)-cholest-5-èn-3-yloxy]éthyl]-1,6-hexanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 60, au départ du composé obtenu selon l'exemple 74, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 97 %.

25 F = 184-186° C

$[\alpha]_D^{23} = -18^\circ$  (c = 0,50 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 77**

**Di-sel interne de N,N'-diméthyl-N,N'-bis[carboxyméthyl]-N,N'-bis[2-[(3β)-cholest-5-èn-3-yloxy]éthyl]-1,6-hexanediaminium, di-hydroxyde.**

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 61, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 98 %.

F = 206° C

$[\alpha]_D^{23} = -21^\circ$  (c = 0,70 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 78**

35 **N,N'-diméthyl-N,N'-bis[2-[(3β,5α,25R)-spirostan-3-yloxy]éthyl]-3-oxa-**



**1,5-pentanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 58, au départ du composé obtenu selon l'exemple 13, on obtient le produit attendu avec un rendement de 77 %.

5 F = 148° C

$[\alpha]_D^{22} = -56^\circ$  (c = 0,25 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

**Exemple 79**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[2-[(3β,5α,25R)-spirostan-3-yloxy]éthyl]-3-oxa-1,5-pentanediaminium.**

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 28, on obtient le produit attendu avec un rendement de 79 %.

F = 240-242° C

$[\alpha]_D^{24} = -42^\circ$  (c = 0,25 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

**Exemple 80**

15 **N,N'-diméthyl-N,N'-bis[2-[(3β,5α)-cholestan-3-yloxy]éthyl]-3-oxa-1,5-pentanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 58, au départ du composé obtenu selon l'exemple 19, on obtient le produit attendu avec un rendement de 73 %.

20 F = 86° C

$[\alpha]_D^{24} = -19^\circ$  (c = 0,21 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

**Exemple 81**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[2-[(3β,5α)-cholestan-3-yloxy]éthyl]-3-oxa-1,5-pentanediaminium.**

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 28, on obtient le produit attendu avec un rendement de 81 %.

F = 235-240° C

$[\alpha]_D^{24} = +14^\circ$  (c = 0,51 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

**Exemple 82**

30 **N,N'-diméthyl-N,N'-bis[2-[(3β,5α)-cholestan-3-yloxy]éthyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 58, au départ du composé obtenu selon l'exemple 17, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanchâtre avec un rendement de 47 %.

35 F = 60-62° C

$[\alpha]_D^{24} = +18^\circ$  ( $c = 0,13$  ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ )

### Exemple 83

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[2-[(3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-cholestan-3-yloxy]éthyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediaminium.**

- 5            En opérant de façon analogue à l'exemple 28, on obtient le produit attendu avec un rendement de 70 %.

$F = 245-248^\circ \text{ C}$

$[\alpha]_D^{24} = +14^\circ$  ( $c = 0,33$  ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ )

### PREPARATION XX

- 10    **(3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,25R)-3-[(prop-2-èn-1-yloxy)-spirostan-12-one, 1,2-éthanediyle acétal cyclique.**

- On prépare une solution 10,5 g ( $22 \cdot 10^{-3}$  mole) de (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,25R)-3-hydroxy-spirostan-12-one, 1,2-éthanediyle acétal cyclique, dans 100 ml de THF, puis on ajoute 4,2 g ( $66 \cdot 10^{-3}$  mole) d'hydrure de sodium à 80 %  
15    dans l'huile. On porte le mélange réactionnel à la température de reflux du milieu réactionnel pendant 30 min, puis on ajoute 31 g (0,22 mole) de bromure d'alkyle, et on maintient le milieu réactionnel au reflux pendant 8 heures. Après hydrolyse sur de la glace, le produit est extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est concentrée sous pression réduite  
20    et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange hexane/éther éthylique (8/2 ; v/v). On obtient ainsi 11,3 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 99 %).

$F = 178^\circ \text{ C}$

$[\alpha]_D^{24} = -16^\circ$  ( $c = 0,15$  ;  $\text{CHCl}_3$ )

- 25    **PREPARATION XXI**

**(3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,25R)-3-(3-hydroxy-propoxy)-spirostan-12-one, 1,2-éthanediyle acétal cyclique.**

- On ajoute 11,3 g ( $22 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation XX, dans 150 ml d'une solution 0,5 M de 9-borabicyclo[3.3.1]  
30    nonane dans THF et on laisse sous agitation pendant 1 heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé sur une solution de 26 g (0,17 mole) de borate de sodium dans 130 ml d'eau et laissé sous agitation à température ambiante pendant 15 heures. Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite en présence de 20 g de silice et  
35    le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec

un mélange dichlorométhane/éther éthylique (8/2 ; v/v). On obtient ainsi 9 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 77 %).

F = 182° C

$[\alpha]_D^{24} = -12^\circ$  (c = 0,10 ; CHCl<sub>3</sub>)

5 **PREPARATION XXII**

**Acide 4-méthyl-benzènesulfonique, 3-[(3β,5α,25R)-spirostan-12-one, cyclic 1,2-éthanediyl acétal,-3-yloxy]propyl ester.**

En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ du composé obtenu selon la préparation XXI, on obtient le produit attendu  
10 avec un rendement de 52 %.

F = 104° C

$[\alpha]_D^{24} = -13^\circ$  (c = 0,10 ; CHCl<sub>3</sub>)

**PREPARATION XXIII**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[3-[(3β,5α,25R)-spirostan-12-one, cyclic 1,2-  
15 éthanediyl acétal,-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 27, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 55 %.

F = 95-100° C

$[\alpha]_D^{24} = -8^\circ$  (c = 0,04 ; CHCl<sub>3</sub>)

20 **Exemple 84**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[3-[(3β,5α,25R)-spirostan-12-one-3-xyloxy]-  
propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediamine.**

On prépare une solution de 2,9 g ( $2,4 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation XXIII, dans 30 ml de THF, on ajoute 30 ml  
25 d'acide chlorhydrique 1N et on maintient le mélange sous agitation pendant 72 heures à température ambiante. On ajoute ensuite 10 ml de dichlorométhane, 10 ml de méthanol et 7 g de résine échangeuse d'ions basique DOWEX<sup>®</sup> 1 X 2-200. Après 20 min sous agitation à température ambiante, on filtre et on concentre le filtrat sous pression réduite. On  
30 obtient ainsi 2,7 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 87 %).

F = 138° C

$[\alpha]_D^{24} = +4^\circ$  (c = 0,23 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 85**

35 **Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[3-[(3β,5α,25R)-spirostan-**

**12-one-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 28, on obtient le produit attendu avec un rendement de 90 %.

F = 180-185° C

5  $[\alpha]_D^{22} = +5^\circ$  (c = 0,31 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**PREPARATION XXIV****(3 $\beta$ ,25S)-3-[(prop-2-èn-1-yl)oxy]-spirostane.**

En opérant de façon analogue à la préparation XX, au départ de la sarsasapogénine, on obtient le produit attendu (Rendement = 60 %).

10 F = 140-142° C

$[\alpha]_D^{20} = -67^\circ$  (c = 0,40 ; CHCl<sub>3</sub>)

**PREPARATION XXV****(3 $\beta$ ,25S)-3-[3-iodopropoxy]-spirostane.**

On prépare une solution de 50 g (0,11 mole) du composé obtenu  
15 selon la préparation XXIV dans 750 ml de THF, on refroidit à 0° C puis on ajoute goutte à goutte 130 ml (0,13 mole) d'une solution de borane 1 M dans le THF. On laisse revenir à température ambiante et on agite pendant 1 heure, on ajoute 2 ml de méthanol, on refroidit à 0° C et on ajoute lentement 41,7 g (0,16 mole) d'iode, puis 14,12 g d'une solution de  
20 méthylate de sodium à 7 % dans le méthanol. On ajoute ensuite 200 ml d'une solution saturée de thiosulfate de sodium dans l'eau. Le mélange réactionnel est extrait avec de l'éther éthylique. La phase organique est concentrée sous pression réduite et le produit brut est purifié par  
25 chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthylcyclohexane (7/3 ; v/v). On obtient ainsi 12,8 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 20%).

Plage de fusion = 136-137° C

$[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$  (c = 0,40 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 86**

30 **N,N'-diméthyl-N,N'-bis[3-(3 $\beta$ ,25S)-spirostan-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 27, on obtient le produit attendu avec un rendement de 70 %.

F < 50° C

35  $[\alpha]_D^{24} = -50^\circ$  (c = 0,50 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 87**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[3-(3 $\beta$ ,25S)-spirostan-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 28, on obtient le produit attendu avec un rendement de 98 %.

F = 135-140° C

$[\alpha]_D^{22} = -41^\circ$  (c = 0,50 ; CHCl<sub>3</sub>)

**PREPARATION XXVI**

**(3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-3-(prop-2-èn-1-yloxy)stigmastane.**

En opérant de façon analogue à la préparation XX, au départ de stigmastanol, on obtient le produit attendu avec un rendement de 83 %.

Plage de fusion = 90-92° C

$[\alpha]_D^{22} = +19^\circ$  (c = 0,50 ; CHCl<sub>3</sub>)

**PREPARATION XXVII**

**(3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-3-(3-iodopropoxy)stigmastane.**

En opérant de façon analogue au procédé de la préparation XXV, on obtient le produit attendu avec un rendement de 14 %.

F = 73° C

$[\alpha]_D^{22} = +15^\circ$  (c = 0,50 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 88**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[3-[(3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-stigmastan-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 27, on obtient le produit attendu avec un rendement de 57 %.

F < 50° C

$[\alpha]_D^{24} = +11^\circ$  (c = 0,60 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 89**

**Diiodure de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[3-[(3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-stigmastan-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 28, on obtient le produit attendu avec un rendement de 98 %.

F = 65-70° C

$[\alpha]_D^{21} = +14^\circ$  (c = 0,50 ; CHCl<sub>3</sub>)

**PREPARATION XXVIII**

**Acide 4-méthylbenzènesulfonique, (3 $\beta$ ,22 $\alpha$ ,25R)-spirosol-5-èn-3-yl**

ester.

On prépare une solution de 10 g ( $24 \cdot 10^{-3}$  mole) de solasodine dans 100 ml de pyridine et on ajoute goutte à goutte 9,22 g (0,048 mole) de chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyl. Après 24 heures sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est concentrée sous pression réduite et le résidu est repris en suspension dans 50 ml d'acétone. Par filtration, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc-crème avec un rendement de 63 %.

10 F = 188° C

$[\alpha]_D^{24} = -77^\circ$  (c = 0,50 ;  $\text{CHCl}_3$ )

#### PREPARATION XXIX

**Acide 4-méthylbenzènesulfonique, 3-[(3 $\beta$ ,22 $\alpha$ ,25R)-spirosol-5-èn-3-yloxy]propyl ester.**

15 En opérant de façon analogue à la préparation XII, on obtient le produit attendu avec un rendement de 59 %.

Plage de fusion = 176-178° C

$[\alpha]_D^{24} = -91^\circ$  (c = 0,60 ;  $\text{CHCl}_3$ )

#### PREPARATION XXX

20 **Acide 4-méthyl-benzènesulfonique, 3-[(3 $\beta$ ,22 $\alpha$ ,25S)-spirosol-5-èn-3-yloxy]propyl ester.**

On prépare un mélange de 20,9 g ( $44 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation XXIX dans 200 ml de pyridine, on ajoute lentement 16,86 g ( $88 \cdot 10^{-3}$  mole) de chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyl et on maintient sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé sur 200 ml d'une solution normale de bicarbonate de sodium. On extrait avec du dichlorométhane. Le résidu obtenu par concentration sous pression réduite de la phase organique est purifié par chromatographie sur gel de silice. On obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 99 %.

30 F < 50° C

$[\alpha]_D^{24} = -77^\circ$  (c = 0,50 ;  $\text{CHCl}_3$ )

#### Exemple 90

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[3-(3 $\beta$ ,22 $\alpha$ ,25S)-spirosol-5-èn-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediamine.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 27, on obtient le produit attendu avec un rendement de 38 %.

$F < 50^{\circ} \text{ C}$

$[\alpha]_D^{24} = -82^{\circ}$  ( $c = 1,00$  ;  $\text{CHCl}_3$ )

5 **Exemple 91**

**Diiode de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[3-(3 $\beta$ ,22 $\alpha$ ,25S)-spirosol-5-èn-3-yloxy]propyl]-3,6-dioxa-1,8-octanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 28, on obtient le produit attendu avec un rendement de 98 %.

10  $F = 70-75^{\circ} \text{ C}$

$[\alpha]_D^{24} = -61^{\circ}$  ( $c = 1,00$  ;  $\text{CHCl}_3$ )

**Exemple 92**

**N,N'-diméthyl-N,N'-bis[2-hydroxy-3-[(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]-propyl]-1,2-éthanediamine.**

15 On prépare une solution de 40 g ( $85 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation VIII dans 200 ml de 1,2-diméthoxyéthane, on ajoute 3,74 g de N,N'-diméthyl-1,2-éthanediamine et on maintient le milieu réactionnel sous agitation pendant 48 heures à température ambiante. On concentre le mélange sous pression réduite et on purifie le produit brut  
20 par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange chloroforme/méthanol (9/1 ; v/v). On obtient ainsi 23 g du produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 53 %).

Plage de fusion =  $195-200^{\circ} \text{ C}$

$[\alpha]_D^{22} = -87^{\circ}$  ( $c = 0,76$  ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

25 **Exemple 93**

**Diiode de N,N,N',N'-tétraméthyl-N,N'-bis[2-hydroxy-3-(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yloxy]propyl]-1,2-éthanediaminium.**

En opérant de façon analogue à l'exemple 28, on obtient le produit attendu avec un rendement de 84 %.

30 Plage de fusion =  $232-236^{\circ} \text{ C}$

$[\alpha]_D^{22} = -67^{\circ}$  ( $c = 0,43$  ;  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ )

Les composés selon l'invention sont utiles en thérapeutique en tant qu'agents inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol. On a étudié l'action des composés selon l'invention sur l'absorption intestinale du  
35 cholestérol chez le rat mâle Wistar selon le protocole qui suit.

Mesure "in-vivo" de l'absorption intestinale du cholestérol, par modification de la méthode des rapports isotopiques sériques de ZILVERSMIT D.B et al., J.Lip.Res. 15: 465-473, (1974).

L'absorption intestinale du cholestérol est mesurée chez le rat mâle  
 5 WISTAR par administration d'une dose orale de  $^3\text{H}$ -cholestérol [ $22\mu\text{Ci}/\text{rat}$  ( $8,14 \times 10^5$  Bq/rat), soit 600  $\mu\text{g}$ ] immédiatement suivie d'une injection intraveineuse d'une suspension colloïdale de  $^{14}\text{C}$ -cholestérol [ $2\mu\text{Ci}/\text{rat}$  ( $7,4 \times 10^4$  Bq/rat) soit 14  $\mu\text{g}$ ]. Le rapport des isotopes sériques est mesuré  
 10 après 72 heures et le coefficient d'absorption du cholestérol est calculé selon la formule:

$$\frac{\text{radio-activité du } ^3\text{H-cholestérol}}{\text{radio-activité du } ^{14}\text{C-cholestérol}} \times \frac{\text{dose i.v.}}{\text{dose p.o.}} \times 100$$

15

Le produit à tester est administré par voie orale juste avant le cholestérol, à la dose (exprimée en base) de 100 mg/kg (sauf indication contraire mentionnée dans le tableau I ci-après), en suspension dans la  
 20 gomme arabique à 3 %. Les coefficients d'absorption intestinale du cholestérol sont calculés et l'on compare la moyenne des coefficients des animaux traités ( $n = 8$ ) à celle des animaux témoins ( $n = 8$ ). Les résultats sont exprimés en % d'inhibition du coefficient d'absorption du cholestérol (activité IAIC).

25 A titre de comparaison la diosgénine induit une inhibition de 32 % à la dose de 1g/kg, la tigogénine une inhibition de 7 % à la dose de 1g/kg et la cholestyramine une inhibition de 36 % à la dose de 1g/kg.

Un second test pharmacologique a été mis en oeuvre pour évaluer l'effet hypocholestérolémiant chez le hamster. Pour réaliser cette  
 30 expérimentation, on utilise des hamsters «Syrien dorés» mâles. Les animaux traités sont nourris pendant 7 jours à l'aide d'une alimentation en poudre standard mélangée avec 0,1 ou 0,2 % du composé selon l'invention. La consommation du composé actif est d'environ 70 et 140 mg/Kg/jour pour respectivement 0,1 et 0,2 %. A la fin du traitement et  
 35 après une nuit à jeûn, on effectue les prélèvements sanguins et les dosages du cholestérol sérique. Les lipoprotéines sériques sont séparées par filtration sur gel (SUPEROSE<sup>®</sup> HR10/30 de la société dite Pharmacia)



avec analyse en continu du cholestérol en sortie de colonne permettant de quantifier les concentrations sériques en cholestérol dans les classes de lipoprotéines : VLDL (Very Low Density Lipoproteins), LDL (Low Density Lipoproteins) et HDL (Hight Density Lipoproteins). Les résultats  
5 obtenus avec les animaux traités sont comparés aux résultats obtenus avec des animaux non traités (on utilise des lots de 12 animaux pour chaque mesure).

Les résultats sont exprimés en pourcentage de baisse du cholestérol sérique total (CT) et en pourcentage de baisse du cholestérol  
10 lié aux LDL (C.L.D.L.).

Sauf indication contraire figurant dans le tableau, les composés selon l'invention ont été testés à la dose de 0,2 % dans la nourriture.

On a regroupé dans les tableaux I et II suivants un certain nombre de composés de formule I (tableau I) et II (tableau II) selon l'invention  
15 ainsi que les résultats biologiques correspondants. Dans ces tableaux A, B, St, R, R<sub>1</sub> et X ont les mêmes significations que celles indiquées dans les formules I et II, en utilisant pour St les abréviations données plus haut.

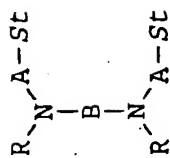
Les études conduites avec certains composés selon l'invention sur le chien normocholestérolémique, à des doses variant de 100 à 2000  
20 mg/kg/jour, ont montré un effet hypocholestérolémiant dose-dépendant pouvant aller jusqu'à 50 %, sans apparition d'effets secondaires, notamment au niveau du tractus gastro-intestinal, même aux doses les plus élevées.

Les produits selon l'invention sont utiles en thérapeutique pour la  
25 prévention ou le traitement des hypercholestérolémies et des maladies qui leur sont liées, notamment les pathologies des systèmes cardiovasculaires.

Les produits selon l'invention seront généralement administrés par voie orale, sous forme solide ou en suspension buvable, en formulation avec des excipients physiologiquement acceptables.

30 Les composés selon l'invention peuvent également être formulés en association avec des inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol, ce qui permet de diminuer de façon conséquente la posologie de ces derniers.

TABLEAU I



Exemple	A	B	R	St	Activité IAIC	CT	C.L.D.L.
1	simple liaison	-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Dios	-	-	-
3	simple liaison	-CH <sub>2</sub> -C ≡ C-CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Dios	17	-	-
5	simple liaison	$  \begin{array}{c}  -H_2C- \\    \\  \text{C}_6\text{H}_4 \\    \\  -CH_2-  \end{array}  $	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Dios	5	-	-
7	simple liaison	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Dios	-	-	-

TABLEAU I (suite 1)

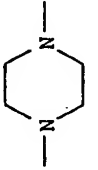
Exemple	A	B	R	St	Activité IAIC	CT	C.L.D.L.
9	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	16	16	15
11	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	 (1)		Dios	-	-	-
13	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	-	-	-
15	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Chol	-	-	-
17	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Chol	-	-	-
19	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Chol	-	-	-
21	-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -O-	-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	21	24	21

TABLEAU I (suite 2)

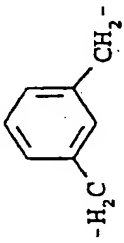
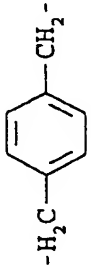
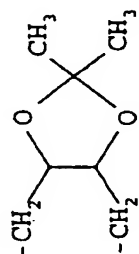
Exemple	A	B	R	St	Activité IAIC	CT	C.L.D.L.
23	$-(CH_2)_3-O-$		CH <sub>3</sub>	Dios	-	-	-
25	$-(CH_2)_3-O-$		CH <sub>3</sub>	Dios	-	-	-
27	$-(CH_2)_3-O-$	$-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_2-$	CH <sub>3</sub>	Dios	21	17	10
29	$-(CH_2)_3-O-$	$-(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_2-$	CH <sub>3</sub>	Dios	32	-	-
31	$-(CH_2)_3-O-$		CH <sub>3</sub>	Dios	-	-	-

TABLEAU I (suite 3)

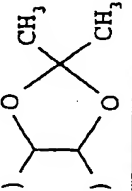
Exemple	A	B	R	St	Activité IAIC	CT	C.L.D.L.
32	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3$	Dios	-	-	-
34	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3$	Dios	-	-	-
36	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$	$\text{CH}_3$	Dios	-	-	-
37	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$	$-\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_4-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3$	Dios	31	16	21
39	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$	$\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3$	Dios	22	-	-
41	$(\text{CH}_2)_3\text{O}-$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3$	Dios	14	15	10

TABLEAU I (suite 4)

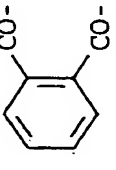
Exemple	A	B	R	St	Activité IAIC	CT	C.L.D.L.
43	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	13	-	-
45	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	-	-	-
47	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Chol	-	-	-
49	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	-	-	-
51	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	-	-	-
53	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	-	-	-
55	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-		CH <sub>3</sub>	Dios	-	-	-

TABLEAU I (suite 5)

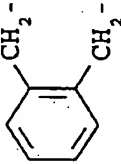
Exemple	A	B	R	St	Activité IAIC	CT	C.L.D.L.
56	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-		CH <sub>3</sub>	Dios	-	-	-
58	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Tigo	22	-	-
62	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	-		
64	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios			
66	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	-		
68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	-		

TABLEAU I (suite 6)

Exemple	A	B	R	St	Activité IAIC	CT	C.L.D.L
70	$-(CH_2)_3-O-$	$  \begin{array}{c}  (CH_2)_2 - (OCH_2CH_2)_2 - N - \\    \qquad \qquad \qquad   \\  -N - \qquad \qquad \qquad (CH_2)_2 - (OCH_2CH_2)_2 -  \end{array}  $	(1)	Dios	-		
72	$-(CH_2)_3-O-$	$-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_2-$	$CH_3$	Ste	-		
74	$-(CH_2)_2-O-$	$-(CH_2)_6-$	$CH_3$	Chol	-		
78	$-(CH_2)_2-O-$	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	$CH_3$	Tigo	-		
80	$-(CH_2)_2-O-$	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	$CH_3$	Dhc	-		
82	$-(CH_2)_2-O-$	$-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_2-$	$CH_3$	Dhc	-		
84	$-(CH_2)_3-O-$	$-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_2-$	$CH_3$	Héco	-		



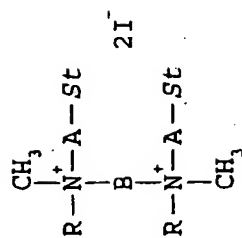
TABLEAU I (suite 7 et fin)

Exemple	A	B	R	St	Activité IAIC	CT	C.L.D.L.
86	$-(CH_2)_3-O-$	$-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_2-$	$CH_3$	Sarsa	-		
88	$-(CH_2)_3-O-$	$-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_2-$	$CH_3$	Sta	-		
90	$-(CH_2)_3-O-$	$-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_2-$	$CH_3$	Sola	-		
92	$-CH_2-CH(OH)-CH_2-O$	$-(CH_2)_2-$	$CH_3$	Dios	-		

## NOTE

(1) la formule des colonnes B et R représente le groupe  $-N(R)-B-N(R)-$

Tableau II




Exemple	A	B	R	St	Activité IAIC	CT	C.L.D.L.
2	simple liaison	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$	$\text{C}_2\text{H}_5$	Dios	32		
4	simple liaison	$-\text{CH}_2-\text{C} \equiv \text{C}-\text{CH}_2-$	$\text{C}_2\text{H}_5$	Dios	37	35	45
6	simple liaison		$\text{C}_2\text{H}_5$	Dios	36	-	-
8	simple liaison	$-(\text{CH}_2)_3-$	$\text{C}_2\text{H}_5$	Dios	39	-	-

Tableau II (suite 1)

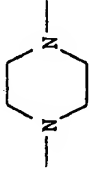
Exemple	A	B	R	St	Activité IAIC	CT	C.L.D.L.
10	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	22	35	37
12	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	 (1)		Dios	23	32	31
14	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	27	34	51
16	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Chol	-	28	26
18	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Chol	21	21	33
20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Chol	18	5	24
22	-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -O-	-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	19	27	27

Tableau II (suite 2)

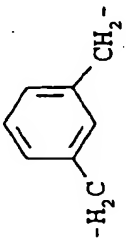
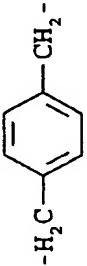
Exemple	A	B	R	St	Activité IAIC	CT	C.L.D.L.
24	$-(CH_2)_3-O-$		$CH_3$	Dios	21	37	47
26	$-(CH_2)_3-O-$		$CH_3$	Dios	38	36	42
28	$-(CH_2)_3-O-$	$-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_2-$	$CH_3$	Dios	36	35	46
28a (2)	$-(CH_2)_3-O-$	$-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_2-$	$CH_3$	Dios	46	33	42
30 (4)	$-(CH_2)_3-O-$	$-(CH_2)_2-N^{\oplus}(CH_3)_2-(CH_2)_2-$	$CH_3$	Dios	24	39	46
33	$-(CH_2)_3-O-$	$-CH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH_2-$	$CH_3$	Dios	30	33	47
35	$-(CH_2)_3-O-$	$-CH_2-CH_2-$	$CH_3$	Dios	23	18*	33*

Tableau II (suite 3)

Exemple	A	B	R	St	Activité IAIC	CT	C.L.D.L.
38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-CH <sub>2</sub> -[CH(OH)] <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	30	40	42
40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -   CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	37	41	45
42	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -   CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	29	33	35
44	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	18	30	37
46	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	40	42	48
48	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Chol	13	26	46
50	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	40	29	41

Tableau II (suite 4)

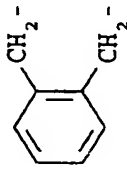
Exemple	A	B	R	St	Activité IAIC	CT	C.L.D.L.
52	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	22	33	43
54	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	37	27	41
57	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-		CH <sub>3</sub>	Dios	26	29	37
59 (2)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Tigo	36	16	17
60 (3)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	Dios	-		
61 (5)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> COO-	Dios	36	18	21

Tableau II (suite 5)

Exemple	A	B	R	St	Activité IAIC	CT	C.L.D.L.
63	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	-	39*	42*
65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	-	32*	35*
67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	-	30*	34*
69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	-	26*	22*
71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	$  \begin{array}{c}  \text{---N---} \\  \diagup \quad \diagdown \\  (\text{CH}_2)_2 - (\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2 \quad (\text{CH}_2)_2 - (\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2 \\  \diagdown \quad \diagup \\  \text{---N---}  \end{array}  $ (1)		Dios	-	19*	12*
73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Ste	-	32*	32*
75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	CH <sub>3</sub>	Chol	-	28	6
76 (3)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	Chol	-	-	-

Tableau II (suite 6)

Exemple	A	B	R	St	Activité IAIC	CT	C.L.D.L.
77 (5)	$-(CH_2)_2-O-$	$-(CH_2)_6-$	$CH_2COO^-$	Chol	-	24	20
79	$-(CH_2)_2-O-$	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	$CH_3$	Tigo	-	37	22
81	$-(CH_2)_2-O-$	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	$CH_3$	Dhc	-	25	30
83	$-(CH_2)_2-O-$	$-(CH_2)_2-O-(CH_2-CH_2)_2-$	$CH_3$	Dhc	-	25	35
85	$-(CH_2)_3-O-$	$-(CH_2)_2-O-(CH_2-CH_2)_2-$	$CH_3$	Héco	-	29*	25*
87	$-(CH_2)_3-O-$	$-(CH_2)_2-O-(CH_2-CH_2)_2-$	$CH_3$	Sarsa	-	19*	11*
89	$-(CH_2)_3-O-$	$-(CH_2)_2-O-(CH_2-CH_2)_2-$	$CH_3$	Sla	-	27*	27*
91	$-(CH_2)_3-O-$	$-(CH_2)_2-O-(CH_2-CH_2)_2-$	$CH_3$	Sola	-	16*	11*



Exemple	A	B	R	St	Activité	CT	C.L.D.L.
93	-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Dios	-	33*	35*

Notes :

(1) la formule des colonnes B et R représente le groupe -N(R)-B-N(R)-  
 (2) dichlorure  
 (3) dibromure  
 (4) triiodure  
 (5) sel interne  
 + test effectué à 0,1 %

**Notes :**

(1) la formule des colonnes B et R représente le groupe  $-N(R)-B-N(R)-$

(2) dichlorure

(3) dibromure

(4) triiodure

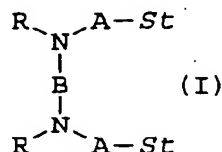
(5) sel interne

+ test effectué à 0,1 %

## REVENDECATIONS

1. Composé caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble  
5 constitué par :

(i) les composés de formule :



dans laquelle :

- 10        **St**        représente un reste stéroïde :
- (3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yle,  
(3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,25R)-spirostan-3-yle,  
(3 $\beta$ ,5 $\beta$ ,25S)-spirostan-3-yle,  
(3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,25R)-spirostan-12-one-3-yle,  
15        (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-stigmastan-3-yle,  
(3 $\beta$ ,22E)-stigmasta-5,22-dièn-3-yle,  
(3 $\beta$ ,22 $\alpha$ ,25R)-spirosol-5-èn-3-yle,  
(3 $\beta$ )-cholest-5-èn-3-yle, ou  
(3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-cholestan-3-yle,  
20        qui est lié par sa position (3 $\beta$ ) au groupe A,
- A        représente une simple liaison, une chaîne  $-(CH_2)_n-O-$  où n  
est un nombre entier ayant pour valeur 2 ou 3, ou une chaîne  
 $-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-$
- B        représente une chaîne alkylène linéaire saturée en C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>,  
25        éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes  
hydroxy, et éventuellement interrompue par une liaison double,  
une liaison triple, un ou plusieurs atomes d'azote  
(éventuellement substitué par un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un  
ou plusieurs atomes d'oxygène, ou un groupe ortho, méta ou  
30        paraphénylène,
- R        représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, éventuellement substitué  
par un groupe COOH, un groupe COOCH<sub>3</sub> ou un groupe

COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, ou, B et R considérés ensemble et avec les atomes d'azotes auxquels ils sont liés peuvent former un cycle pipérazine ou de type diaza-crown éther ; et,

(ii) leurs sels appartenant notamment à l'ensemble des sels d'addition d'acide, des sels d'ammonium et des sels internes.

2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il se présente sous forme d'un sel d'ammonium quaternaire.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que St représente le groupe (3 $\beta$ ,25R)spirost-5-èn-3-yle.

10 4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que St représente le groupe (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-stigmastan-3-yle.

5. Procédé de préparation d'un composé de formule I ou de l'un de ses sels selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

15 la variante A selon laquelle,  
on fait réagir un composé de formule :



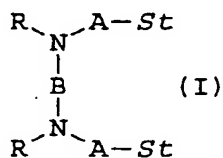
dans laquelle St représente un groupe

(3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yle,  
20 (3 $\beta$ ,22E)-stigmasta-5,22-dièn-3-yle,  
(3 $\beta$ )-cholest-5-èn-3-yle, ou  
(3 $\beta$ ,22 $\alpha$ ,25R)-spirosol-5-èn-3-yle,

avec un composé de formule :



25 dans laquelle X représente un halogène et B représente une chaîne alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, éventuellement interrompue par une double liaison, une triple liaison, un ou plusieurs atomes d'oxygène ou un groupe ortho, méta ou para phénylène pour obtenir le composé de formule I :



dans laquelle R représente un groupe éthyle, A représente une liaison simple et, St et B gardent la même signification que ci-dessus ;  
la variante B selon laquelle,

on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle :

n est 2 ou 3

St représente un groupe :

- (3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yle,
- (3 $\beta$ ,22E)-stigmasta-5,22-dièn-3-yle,
- (3 $\beta$ ,22 $\alpha$ ,25R)-spirosol-5-èn-3-yle, ou
- (3 $\beta$ )-cholest-5-èn-3-yle,

X représente un halogène, notamment Cl, Br, ou I, ou un groupe 4-méthylbenzènesulfonyloxy,

avec un composé de formule :



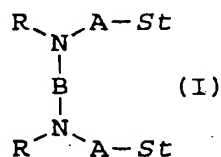
dans laquelle :

B représente une chaîne alkylène linéaire en C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, éventuellement interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène, un ou plusieurs atomes d'azote chacun éventuellement substitué par un groupe alkyle, ou un groupe para-, méta- ou ortho-phénylène,

R représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

le composé IX pouvant représenter la pipérazine ou un diazacrown éther,

à raison de 2 moles de composé VII pour environ 1 mole de composé IX, en présence d'une base, dans un solvant, à une température voisine de la température de reflux du milieu réactionnel, pendant environ 5 heures à 10 jours, pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle :

*St* conserve la même signification que dans le composé VII de départ ci-dessus,

5 A représente une chaîne  $(CH_2)_n-O$  dans laquelle *n* peut prendre les valeurs 2 ou 3,

B représente une chaîne alkylène en  $C_2-C_{10}$ , éventuellement interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène, par un ou plusieurs atomes d'azote substitué par un groupe alkyle, ou un groupe para, méta ou ortho phénylène,

10 R représente un groupe alkyle en  $C_1-C_3$  ou

B et R, considérés ensemble, pouvant former, avec les atomes d'azote auxquels ils sont liés, un cycle pipérazine ou un cycle diazacrown éther ;

la variante C selon laquelle,

15 on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle

*St* représente un groupe :

- 20 (3 $\beta$ ,25R)-spirost-5-èn-3-yle,  
(3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,25R)-spirostan-3-yle,  
(3 $\beta$ ,5 $\beta$ ,25S)-spirostan-3-yle,  
(3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-stigmastan-3-yle,  
(3 $\beta$ ,22E)-stigmasta-5,22-dièn-3-yle,  
(3 $\beta$ )-cholest-5-èn-3-yle, ou  
25 (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-cholestan-3-yle,

R représente un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ ,  
avec un composé de formule :



dans laquelle :

30 X représente un halogène, ou un groupe 4-méthylbenzène-sulfonyloxy,

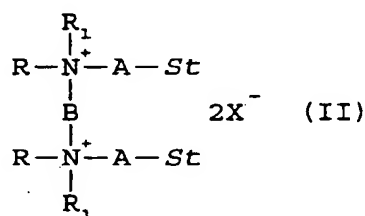
B représente une chaîne alkylène linéaire en  $C_2-C_{10}$ , éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements -OH et éventuellement interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène,  
35 un ou plusieurs atomes d'azote chacun susceptible d'être substitué

par un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un ou plusieurs groupes 2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diyle, ou un groupe para-, méta- ou ortho-phénylène,

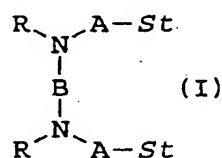
- 5 dans un solvant, en présence d'une base et d'une quantité catalytique d'iodure de sodium, à une température voisine de la température du reflux du milieu réactionnel, pendant environ 3 à 72 heures, à raison de 2 moles du composé XI pour environ 1 mole du composé XII, pour obtenir un composé de formule I dans laquelle :

- A représente un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O dans lequel n est 2 ou 3,  
 10 B conserve la même signification que dans le composé XII ci-dessus,  
 R représente un groupe alkyl en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
 St conserve la même signification que dans le composé XI ci-dessus.

- 15 6. Procédé selon la revendication 5, pour la préparation d'un sel d'un composé de formule I choisi parmi les sels d'ammonium quaternaire de formule :



- 20 ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'un composé de formule I :



où R, A, B et St sont définis comme indiqué dans la revendication 1, avec un excès d'un composé de formule

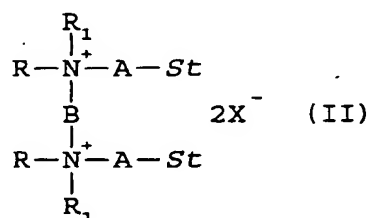
- 25  $XR_1$  (XVII)

dans laquelle :

X représente un halogène (de préférence un atome de chlore, un atome de brome ou un atome d'iode) ou un groupe 4-méthylbenzènesulfonyloxy, et

5  $R_1$  représente un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ ,  $-CH_2-COOCH_3$ , ou  $-CH_2COOC_2H_5$ ,

dans un solvant inerte, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du milieu réactionnel, pendant 0,5 à 72 heures, pour obtenir un composé de formule II :



10

dans laquelle :

$St$ , A et R conservent la même signification que dans le produit de départ,

15

B conserve la même signification que dans le produit de départ ou peut représenter une chaîne alkylène interrompue par au moins un atome d'azote quaternisé avec une molécule supplémentaire du composé XVII si le groupe B contenait au départ au moins un atome d'azote tertiaire, et

20

X et  $R_1$  conservent la même signification que dans la formule XVII ci-dessus.

7. Composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé choisi parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I, leurs sels d'addition et leurs sels internes non toxiques.

25

8. Composition thérapeutique selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle renferme en outre au moins un composé inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol.

30

9. Utilisation d'un composé stéroïde de formule I ou l'un de ses sels non toxique selon la revendication 1, en tant que substance inhibant l'absorption intestinale du cholestérol, pour l'obtention d'un médicament

destiné à un usage thérapeutique dans le traitement ou la prévention des hypercholestérolémies et des maladies qui leur sont associées.



RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2743561

N° d'enregistrement  
nationalFA 526634  
FR 9600370

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 7, 15 Février 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 052227, DIXIT V P ET AL: "Hypocholesterolemic and antiatherosclerotic effects of solasodine (C27H42O2N) in cholesterol fed rabbits" page 67; colonne 2; XP002012434 * abrégé * & PHYTOTHER. RES., vol. 6, no. 5, 1992, pages 270-273, ---	1-9
A	PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 31, no. 3, 1985, pages 177-208, XP002012431 O. J. POLLAK: "Effect of Plant Sterols on Serum Lipids and Atherosclerosis" * page 181 * * page 187 * ---	1-9
A	EP-A-0 489 423 (HOECHST AG) 10 Juin 1992 * exemples 668-672 * ---	1-9
A	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 36, no. 4, 1988, WASHINGTON US, pages 788-791, XP002012432 WEBER N ET AL: "Intestinal absorption, metabolism, and nutritional effects of dietary disteryl ethers in mice" * le document en entier * -----	1-9
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
3 Septembre 1996		Watchorn, P
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 150 (04.81) (P04C13)



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**